



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ"

υπό

ΘΕΟΔΩΡΟΥ Ε. ΤΟΥΡΟΥΝΤΖΗ

Ειδικευμένου Νεφρολόγίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

Επιβλέπουσα:

Γεωργία Ξηρομερήσιου, Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Γεωργία Ξηρομερήσιου, Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπουσα)
2. Ευθύμιος Δαρδιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Νικόλαος Ρούσας, Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής Β' Εθνικού Συστήματος Υγείας,
Αγγειοχειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Cardiovascular events and strokes in patients on hemodialysis:
Retrospective study

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κυρία Ξηρομερήσιου Γεωργία, τους ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη και την οικογένειά μου.

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι καρδιαγγειακές παθήσεις (συμπεριλαμβανομένων και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων) εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Αποτελούν την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή των καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η συσχέτισή τους με παράγοντες κινδύνου εμφάνισης αυτών και η καταγραφή της αντιθρομβωτικής αγωγής που λαμβάνουν.

Υλικό - Μέθοδος: Πρόκειται για μια επιδημιολογική έρευνα παρατήρησης, όπου συμμετείχαν 237 ασθενείς (99 γυναίκες, 41,8%), μέσης ηλικίας $75,09 \pm 11,08$ έτη, με μέσο χρονικό διάστημα υπό αιμοκάθαρση $42,92 \pm 29,9$ μήνες. Καταγράφηκαν δημογραφικά στοιχεία, χαρακτηριστικά αιμοκάθαρσης, καρδιαγγειακά συμβάντα, συννοσηρότητα, εργαστηριακές παράμετροι και φαρμακευτική αγωγή.

Αποτελέσματα - Συμπεράσματα: Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της ηλικίας άνω των 65 ετών με τη στεφανιαία νόσο ($OR=3,09$, $p=0,008$, 95% $CI=1,302-7,332$), το έμφραγμα μυοκαρδίου ($OR=2,898$, $p=0,013$, 95% $CI=1,220-6,882$) και την καρδιακή ανεπάρκεια ($OR=3,864$, $p=0,021$, 95% $CI=1,139-13,107$). Ο σακχαρώδης διαβήτης είχε στατιστικά σημαντική σχέση με στεφανιαία νόσο ($OR=2,389$, $p=0,002$, 95% $CI=1,380-4,134$), έμφραγμα μυοκαρδίου ($OR=2,338$, $p=0,002$, 95% $CI=1,345-4,064$) και περιφερική αρτηριακή νόσο ($OR=2,369$, $p=0,002$, 95% $CI=1,357-4,135$), ενώ η δυσλιπιδαιμία με τα 2 πρώτα συμβάντα ($OR=2,813$, $p=0,001$, 95% $CI=1,492-5,3$ και $OR=2,899$, $p=0,001$, 95% $CI=1,519-5,53$ αντίστοιχα). Το κάπνισμα είχε βλαπτική επίδραση στην εμφάνιση περιφερικής αρτηριακής νόσου ($OR=2,184$, $p=0,021$, 95% $CI=1,116-4,275$). Η HDL-C σε φυσιολογικά επίπεδα είχε προστατευτική δράση στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας ($OR=0,288$, $p<0,001$, 95% $CI=0,148-0,559$). Από τα χαρακτηριστικά της αιμοκάθαρσης η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την καρδιακή ανεπάρκεια ($OR=2,852$, $p=0,007$, 95% $CI=1,308-6,217$) και με το ΑΕΕ ($OR=2,192$, $p=0,02$, 95% $CI=1,124-4,274$). Παρόμοια σχέση υπήρξε μεταξύ της εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και περιφερικής αρτηριακής νόσου με τη στεφανιαία νόσο ($p<0,001$) και το έμφραγμα του μυοκαρδίου ($p<0,001$). Επίσης, με τα 4 προηγούμενα συμβάντα ($p<0,01$) καθώς και με το ΑΕΕ ($p=0,031$), υπήρξε στατιστικά σημαντική σχέση με την κολπική μαρμαρυγή. Οι ασθενείς με

καρδιαγγειακή αιτία θανάτου, είχαν πιο συχνά στεφανιαία νόσο ($p=0,002$), έμφραγμα του μυοκαρδίου ($p<0,001$), AEE ($p<0,001$), περιφερική αρτηριακή νόσο ($p<0,001$), κολπική μαρμαρυγή ($p=0,016$), ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ($p=0,014$) ή είχαν κάποιο νευρολογικό υπόλειμμα από AEE ($p<0,001$). Το 47,3% ήταν υπό θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, κυρίως ασπιρίνη (24,9%) ή και κλοπιδογρέλη (25,3%). Από τους 68 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και CHA₂DS₂-VASc score πάνω από 2, οι 55 λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή.

Λέξεις - Κλειδιά: καρδιαγγειακό συμβάν, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου, αιμοκάθαρση

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases (including stroke) are very common in patients undergoing dialysis. They are the leading cause of morbidity and mortality in this population.

Aim: The purpose of the study is to investigate cardiovascular events in patients with end stage renal disease undergoing dialysis, the association of the events with risk factors and the registration of the antithrombotic therapy they receive.

Material - Methods: This is an epidemiological observational study, with 237 patients (99 women, 41.8%), mean age of 75.09 ± 11.08 years and an average duration of dialysis of 42.92 ± 29.9 months. Demographics, dialysis characteristics, cardiovascular events, comorbidity, laboratory parameters and medication were recorded.

Results - Conclusion: A statistically significant relationship was observed between age over 65 years and coronary artery disease (OR=3.09, $p=0.008$, 95% CI=1.302-7.332), myocardial infarction (OR=2.898, $p=0.013$, 95% CI=1,220-6,882) and heart failure (OR=3,864, $p=0.021$, 95% CI=1,139-13,107). Diabetes mellitus was statistically significantly associated with coronary artery disease (OR=2,389, $p=0.002$, 95% CI=1,380-4,134), myocardial infarction (OR=2,338, $p=0.002$, 95% CI=1,345-4,064) and peripheral artery disease (OR=2.369, $p=0.002$, 95% CI=1.357-4.135), while dyslipidemia with the first 2 events (OR=2.813, $p=0.001$, 95% CI=1.492-5.3 and OR=2.899, $p=0.001$, 95% CI=1.519-5.53 respectively). Smoking had a detrimental effect on the occurrence of peripheral artery disease (OR=2,184, $p=0.021$, 95% CI=1,116-4,275). HDL-C at normal levels had a protective effect on the occurrence of heart failure (OR=0.288, $p<0.001$, 95% CI=0.148-0.559). Among the characteristics of dialysis, the presence of a central venous catheter was statistically significantly associated with heart failure (OR=2,852, $p=0,007$, 95% CI=1,308-6,217) and with stroke (OR=2,192, $p=0,02$, 95 % CI=1,124-4,274). There was a similar relationship between the incidence of heart failure and peripheral artery disease with coronary artery disease ($p<0.001$) and myocardial infarction ($p<0.001$). Also, with the 4 previous events ($p<0.01$) as well as with stroke ($p=0.031$), there was a statistically significant relationship with atrial fibrillation. Patients with cardiovascular cause of death were more likely to have coronary artery disease ($p=0.002$), myocardial infarction ($p<0.001$), stroke ($p<0.001$), peripheral artery disease ($p<0.001$), atrial fibrillation ($p=0.016$), were overweight or obese ($p=0.014$) or had some neurological

deficit of stroke ($p < 0.001$). The 47.3% of the patients were receiving antiplatelet therapy, mainly aspirin (24.9%) or and clopidogrel (25.3%). Of the 68 patients with atrial fibrillation and CHA₂DS₂-VASc score above 2, 55 were under treatment with anticoagulant therapy.

Key words: cardiovascular event, stroke, end stage renal disease, hemodialysis

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	4
Abstract	6
Κατάλογος πινάκων	9
Κατάλογος σχημάτων	10
Συντομογραφίες και ακρωνύμια	11
Γενικό μέρος	13
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	13
1.1 Χρόνια νεφρική νόσος, Καρδιαγγειακά συμβάντα	14
1.1.1 Ανατομία και φυσιολογία νεφρού, εκτίμηση GFR	14
1.1.2 Χρόνια νεφρική νόσος	16
1.1.3 Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου	20
1.1.4 Καρδιαγγειακά συμβάντα και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια	24
1.1.5 Φαρμακευτική αγωγή καρδιαγγειακών παθήσεων	32
1.2 Καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό αιμοκάθαρση	34
Ειδικό μέρος (κλινική μελέτη)	41
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία	41
2.1 Στόχος μελέτης	41
2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών	41
2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων	41
2.4 Ορισμοί εργασίας, μελέτης	45
2.5 Στατιστική ανάλυση	48
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	49
3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών	49
3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων	53
Κεφάλαιο 4 Συζήτηση	68
Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα	73
Κεφάλαιο 6 Σύνοψη Διατριβής	74
Βιβλιογραφία	75

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 3-1 Δημογραφικά στοιχεία ασθενών μελέτης	49
Πίνακας 3-2 Συννοσηρότητα ασθενών μελέτης	50
Πίνακας 3-3 Χαρακτηριστικά αιμοκάθαρσης ασθενών μελέτης	51
Πίνακας 3-4 Πρωτοπαθές αίτιο ΧΝΝΤΣ ασθενών μελέτης	51
Πίνακας 3-5 Εργαστηριακές παράμετροι ασθενών μελέτης	52
Πίνακας 3-6 Χαρακτηριστικά οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, περιφερικής αρτηριακής νόσου ασθενών μελέτης	53
Πίνακας 3-7 Χαρακτηριστικά ΑΕΕ, καρδιακής ανεπάρκειας ασθενών μελέτης	54
Πίνακας 3-8 Χαρακτηριστικά κολπικής μαρμαρυγής, φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, βηματοδότη, απινιδωτή, προσθετικής βαλβίδας ασθενών μελέτης	55
Πίνακας 3-9 CHA ₂ DS ₂ -VASc και HAS-BLED score ασθενών μελέτης	56
Πίνακας 3-10 Φαρμακευτική αγωγή ασθενών μελέτης	59
Πίνακας 3-11 Ενδείξεις χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής ασθενών μελέτης	60
Πίνακας 3-12 Συσχέτιση στεφανιαίας νόσου με μελετούμενες παραμέτρους	62
Πίνακας 3-13 Συσχέτιση εμφράγματος μυοκαρδίου με μελετούμενες παραμέτρους	63
Πίνακας 3-14 Συσχέτιση ΑΕΕ με μελετούμενες παραμέτρους	64
Πίνακας 3-15 Συσχέτιση καρδιακής ανεπάρκειας με μελετούμενες παραμέτρους	65
Πίνακας 3-16 Συσχέτιση περιφερικής αρτηριακής νόσου με μελετούμενες παραμέτρους	66
Πίνακας 3-17 Συσχέτιση κολπικής μαρμαρυγής με μελετούμενες παραμέτρους	67

Κατάλογος σχημάτων

Σχήμα 2-1 Διάγραμμα επιλογής ασθενών μελέτης.....	44
Σχήμα 3-1 Ταξινόμηση CHA ₂ DS ₂ -VASc και HAS-BLED score ασθενών μελέτης	56
Σχήμα 3-2 CHA ₂ DS ₂ -VASc score ασθενών μελέτης.....	57
Σχήμα 3-3 HAS-BLED score ασθενών μελέτης.....	57
Σχήμα 3-4 Αιτίες θανάτου ασθενών μελέτης (%).....	58
Σχήμα 3-5 Ενδείξεις χορήγησης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής	60
Σχήμα 3-6 Ενδείξεις χορήγησης ενέσιμης αντιπηκτικής αγωγής	61

Συντομογραφίες και ακρωνύμια

ΑΕΕ	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
π.χ.	παραδείγματος χάριν
ΥΣΕ	Υπηρεσία Συντονισμού και Ελέγχου προγράμματος τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας
XNN	Χρόνια Νεφρική Νόσος
XNNTΣ	Χρόνια Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου
ACC	American College of Cardiology (Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας)
ADA	American Diabetes Association (Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία)
ADP	Adenosine diphosphate (διφωσφορική αδενοσίνη)
AHA	American Heart Association (Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία)
AMA	American Medical Association (Αμερικανική Ιατρική Ένωση)
CI	Confidence Interval (διάστημα εμπιστοσύνης)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
CRP	C reactive protein (C αντιδρώσα πρωτεΐνη)
dl	decilitre (δεκατόλιτρο)
ERA-EDTA	European Renal Association, European Dialysis & Transplant Association (Ευρωπαϊκή Νεφρολογική Εταιρεία, Ευρωπαϊκή Εταιρεία για την Αιμοδιύλιση και τη Μεταμόσχευση)
ESH	European Society of Hypertension (Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης)
ESC	European Society of Cardiology (Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία)
ESVS	European Society of Vascular Surgery (Ευρωπαϊκή Αγγειοχειρουργική Εταιρεία)
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23 (αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23)
g	gram (γραμμάριο)
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol (λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη)
HR	Hazard Ratio (αναλογία κινδύνου ή λόγος επιπτώσεων)

IgA	Immunoglobulin A (ανοσοσφαιρίνη A)
INR	International Normalized Ratio (διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο)
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
l	litre (λίτρο)
Lp (a)	Lipoprotein (a) (λιποπρωτεΐνη α)
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol (λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλη)
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
m ²	square meter (τετραγωνικό μέτρο)
mg	milligram (χιλιοστόγραμμα)
min	minute (λεπτό)
ml	millilitre (χιλιοστόλιτρο)
mmHg	millimeter of Mercury (χιλιοστόμετρο στήλης υδραργύρου)
mmol	millimole (χιλιοστογραμμομόριο)
ng	nanogram (νανογραμμάριο)
nmol	nanomole (νανογραμμομόριο)
NT-proBNP	N Terminal pro-Brain ή B type Natriuretic Peptide (N αμινοτελικό άκρο προ-εγκεφαλικού ή B τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου)
NYHA	New York Heart Association (Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης)
OR	Odds Ratio (λόγος σχετικών πιθανοτήτων)
p	p-value (τιμή σημαντικότητας)
SD	Standard Deviation (τυπική απόκλιση)
SGLT2i	Sodium GLucose coTransporter 2 Inhibitors (αναστολέας του υποδοχέα του συµμεταφορέα νατρίου γλυκόζης 2)
TGF-β	Transforming Growth Factor β (μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας β)
TNF-α	Tumor Necrosis Factor α (παράγοντας νέκρωσης όγκων α)
TnT-hs	Troponin T High Sensitivity (τροπονίνη T υψηλής ευαισθησίας)
WHO	World Health Organization (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας)

Γενικό μέρος

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας μεταξύ των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ)¹. Η θνητότητα είναι υψηλότερη στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, ενώ ο καρδιακός θάνατος αντιπροσωπεύει την πρώτη αιτία θανάτου μεταξύ αυτών των ασθενών². Στους αιμοκαθαιρόμενους παρατηρείται αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων, όπως στεφανιαία νόσος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περιφερική αρτηριακή νόσος, κολπική μαρμαρυγή και καρδιαγγειακή θνησιμότητα³. Εκτός από την υψηλή επίπτωση παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου, όπως η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) εκτίθενται και σε άλλους μη κλασικούς σχετιζόμενους με την ουραιμία παράγοντες κινδύνου. Μεταξύ αυτών είναι η φλεγμονή, το αυξημένο οξειδωτικό stress και ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός ασβεστίου και φωσφόρου⁴. Οι αγγειακές παθήσεις αναπτύσσονται από τα αρχικά στάδια της ΧΝΝ. Στην παθοφυσιολογία περιλαμβάνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη, η μη ισορροπία μεταξύ του μονοξειδίου του αζώτου και της ενδοθηλίνης και όπως αναφέρθηκε παραπάνω το οξειδωτικό stress⁵. Η συνεδρία της αιμοκάθαρσης δύναται να προάγει την εμφάνιση επεισοδίων παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής, λόγω ταχέων αλλαγών στους ηλεκτρολύτες του πλάσματος και του όγκου του αίματος⁶. Ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής, ως συννοσηρότητα, σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό αιμοκάθαρση είναι έως 27% σε διάφορες μελέτες. Η επίπτωση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) σε αυτούς τους ασθενείς είναι περίπου 5%⁷. Για τον συγκεκριμένο πληθυσμό υπάρχουν μη επαρκή δεδομένα και ελάχιστες μελέτες για την πρόληψη των ΑΕΕ και την αντιμετώπιση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου με νεότερες θεραπείες⁸.

Το πρώτο μέρος της παρούσης εργασίας είναι θεωρητικό και περιλαμβάνει την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Αρχικά γίνεται αναφορά στη ΧΝΝ, στη ΧΝΝΤΣ καθώς και στις μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης, με έμφαση ιδιαίτερα στην αιμοκάθαρση. Ακολούθως, αναφέρονται συνοπτικά στοιχεία σχετικά με τα καρδιαγγειακά συμβάντα και τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Το δεύτερο υποκεφάλαιο του θεωρητικού μέρους διαπραγματεύεται αναφορά σε δημοσιεύσεις σχετικά με την

εμφάνιση των συγκεκριμένων συμβάντων σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Η δεύτερη ενότητα της εργασίας πραγματεύεται το ερευνητικό μέρος. Στην αρχή αναφέρεται ο στόχος της μελέτης. Στη συνέχεια, τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών που επιλέχθηκαν. Ύστερα από τη μεθοδολογία επεξεργασίας των δεδομένων και τους ορισμούς, περιγράφεται ο τρόπος διενέργειας της στατιστικής ανάλυσης. Στην τρίτη ενότητα περιγράφονται τα δεδομένα των ασθενών και τα αποτελέσματα της μελέτης. Ακολουθώντας, στο τέταρτο κεφάλαιο (συζήτηση) συγκρίνονται τα αποτελέσματα με αυτά δημοσιευμένων μελετών και με τη διεθνή βιβλιογραφία, ενώ περιγράφονται και οι περιορισμοί της μελέτης. Η εργασία ολοκληρώνεται με τα συμπεράσματα και την παράθεση της βιβλιογραφίας.

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε από 2 βάσεις δεδομένων, κυρίως από το pubmed και δευτερευόντως με χρήση της πλατφόρμας google scholar. Η παράθεση των βιβλιογραφικών αναφορών και παραπομπών έγινε με το σύστημα αναφοράς της American Medical Association (AMA) 11th edition.

1.1 Χρόνια νεφρική νόσος, Καρδιαγγειακά συμβάντα

1.1.1 Ανατομία και φυσιολογία νεφρού, εκτίμηση GFR

Οι νεφροί είναι δύο όργανα του ανθρώπινου οργανισμού που βρίσκονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, περίπου από το ύψος του δωδεκάτου θωρακικού και έως τον τρίτο οσφυϊκό σπόνδυλο. Το βάρος τους είναι 150 ± 20 γραμμάρια με μήκος 11 ± 1 εκατοστά. Έχουν δύο ζώνες, η εξωτερική που είναι ο φλοιός και η εσωτερική που είναι ο μυελός⁹. Η έκφυση της νεφρικής αρτηρίας γίνεται από την αορτή. Η αποχέτευση της νεφρικής φλέβας γίνεται στην κάτω κοίλη φλέβα. Σημαντική μονάδα λειτουργίας είναι ο νεφρώνας (αγγειώδες σπείραμα, σωληνάρια, παρασπειραματική συσκευή). Υπολογίζονται πως είναι 950.000 ± 250.000 σε κάθε άνθρωπο⁹. Ο χαμηλός αριθμός των νεφρώνων έχει βρεθεί πως σχετίζεται με την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης και σε ορισμένους πληθυσμούς, με τη συνύπαρξη κινδύνου για καρδιαγγειακές και νεφρικές νόσους στη μετέπειτα ζωή¹⁰.

Οι νεφροί είναι υπεύθυνοι και έχουν σημαντικό ρόλο στην αποβολή ουραιμικών τοξινών, στη ρύθμιση διαφόρων συστημάτων του οργανισμού, όπως είναι η ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια ισορροπία υγρών, η οξεοβασική ισορροπία, ο

μεταβολισμός ασβεστίου και φωσφόρου και η ερυθροποίηση. Η ρύθμιση αυτών εξαρτάται από τη νεφρική και συστηματική αιμοδυναμική, η οποία σχετίζεται με την αυτορρύθμιση του οργανισμού¹¹. Περίπου το 22% της καρδιακής παροχής του αίματος κατευθύνεται προς τους νεφρούς και περίπου το 20% του πλάσματος που διέρχεται από τους νεφρούς φιλτράρεται. Από τα 170 λίτρα πειραματικού διηθήματος που παράγονται ημερησίως, το 99% επαναρροφάται από τους νεφρώνες, προκύπτοντας έτσι περίπου 1,5 λίτρο που αποβάλλεται ως ούρα¹². Η καρδιά και οι νεφροί είναι δύο όργανα στενά συνδεδεμένα σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις, γιατί και τα δύο συμβάλλουν στη διατήρηση της ομοιόστασης των υγρών και των ηλεκτρολυτών και της καρδιοκυκλοφορικής λειτουργίας¹³.

Ο ρυθμός πειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR) είναι ο καλύτερος τρόπος προσέγγισης και εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας στην κλινική πράξη. Επειδή οι μέθοδοι μέτρησης του GFR είναι συχνά περίπλοκες, δαπανηρές και μη ευρέως προσβάσιμες (όπως η μέτρηση ινουλίνης), η εκτίμησή του γίνεται με τη βοήθεια ενδογενών βιοδεικτών. Από αυτούς, συχνότερα χρησιμοποιούμενος είναι η κρεατινίνη¹⁴. Οι συχνότερες εξισώσεις μέτρησης του GFR είναι οι: Cockcroft Gault, MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease group) και 2009 CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Η πρώτη που βρέθηκε το 1976 αν και χρησιμοποιείται ευρέως, υπερεκτιμά τη μείωση του GFR κυρίως σε ανθρώπους άνω των 80 ετών. Υπολογίζεται με την εξίσωση: Κάθαρση κρεατινίνης = $[140 \text{ μείον ηλικία (έτη)}] \text{ επί } \frac{\text{βάρος (kg)}}{72} \text{ επί } \frac{1}{\text{[κρεατινίνη ορού (mg/dl)]}}$ (επί 0,85 σε θήλυ)¹⁵. Οι δύο τελευταίοι τύποι δεν χρησιμοποιούν το βάρος στον υπολογισμό, υποεκτιμούν τη νεφρική λειτουργία σε υψηλά επίπεδα GFR και τον υπερεκτιμούν σε χαμηλά επίπεδα νεφρικής λειτουργίας, κυρίως σε ηλικιωμένους και γυναίκες¹⁶. Για τον υπολογισμό της εξίσωσης MDRD απαιτούνται πληροφορίες όπως το φύλο, η φυλή, η ηλικία (σε έτη), η κρεατινίνη ορού (σε mg/dl) και σε παραλλαγή του τύπου το άζωτο ουρίας αίματος (σε mg/dl) και η αλβουμίνη (σε g/dl). Για τη μέτρηση της εξίσωσης CKD-EPI είναι απαραίτητη η γνώση του φύλου, της φυλής, της ηλικίας (σε έτη) και της κρεατινίνης ορού (σε mg/dl)¹⁵. Οι κλινικές πρακτικές οδηγίες KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) συστήνουν τη χρήση της εξίσωσης CKD-EPI για την εκτίμηση του GFR¹⁷.

Με την πάροδο της ηλικίας, κυρίως μετά τα 30 έτη μειώνεται ο GFR και η νεφρική ροή πλάσματος. Η μέση ετήσια τιμή μείωσης του GFR μεταξύ της ηλικίας των 30 και 75 ετών, σε κατά τα άλλα υγιείς ανθρώπους, είναι περίπου 0,7-0,9 ml/min.

Ο ρυθμός μείωσης δύναται να αυξηθεί με την παρουσία άλλων παθήσεων (όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης και άλλες)¹⁸. Ο κίνδυνος μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων, καρδιαγγειακής θνητότητας και ολικής θνητότητας είναι υψηλότερος σε ασθενείς με χαμηλό GFR ή και προηγούμενη καρδιαγγειακή νόσο, ΧΝΝ ή και των δύο¹⁹. Ο συνδυασμός της μείωσης του GFR και των αλλαγών στο λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων έχει βρεθεί πως σχετίζεται με την εμφάνιση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων (θανατηφόρο ή μη έμφραγμα του μυοκαρδίου, θανατηφόρο ή μη ΑΕΕ, καρδιαγγειακού θανάτου) και μειζόνων νεφρικών συμβάντων (ανάγκη για θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας ή νεφρικού θανάτου) και ολικής θνητότητας²⁰.

1.1.2 Χρόνια νεφρική νόσος

Η ΧΝΝ είναι μια παγκόσμια απειλή που επηρεάζει περίπου 700 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΧΝΝ, μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων και θάνατο²¹. Η ΧΝΝ επηρεάζει περίπου από 8% έως 16% του παγκόσμιου πληθυσμού, ενώ συχνά δεν αναγνωρίζεται από τους ασθενείς και τους επαγγελματίες υγείας²². Σε άλλες μελέτες η συχνότητα εμφάνισης είναι σχεδόν η ίδια (10-13%), ενώ σχετίζεται και με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο²³. Η επίπτωσή της είναι συχνότερη σε χώρες χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος συγκριτικά με χώρες υψηλού²⁴. Αποτελεί την 16^η κυρίαρχη αιτία απώλειας ετών ζωής παγκοσμίως²⁵. Τα τελευταία χρόνια τείνει να λάβει χαρακτηριστικά επιδημίας λόγω της αυξανόμενης επίπτωσης του σακχαρώδη διαβήτη, της αρτηριακής υπέρτασης, της παχυσαρκίας και της γήρανσης του πληθυσμού²⁶. Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση ΧΝΝ αποτελούν ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, το ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η αφροαμερικανική φυλή, η κακοήθεια, η ηπατίτιδα C, η λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, το οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου, το χαμηλό βάρος γέννησης, η ανώμαλη δομή των νεφρών, η έκθεση σε βαρέα μέταλλα, η κατάχρηση αναλγητικών και η αύξηση της ηλικίας²⁷.

Η ΧΝΝ ορίζεται ως η παρουσία διαταραχών της νεφρικής δομής ή λειτουργίας για χρονικό διάστημα πάνω από 3 μήνες. Σε αυτά τα κριτήρια περιλαμβάνονται και απαιτούνται 1 ή και τα 2 από τα παρακάτω κριτήρια²⁸⁻³⁰:

1. GFR κάτω από 60 ml/min/1,73 m²

2. δείκτες νεφρικής βλάβης (1 ή παραπάνω):
 - αλβουμινουρία πάνω από 30 mg το εικοσιτετράωρο ή λόγος αλβουμίνης ούρων προς κρεατινίνη τουλάχιστον 30 mg/g
 - διαταραχές του ιζήματος των ούρων
 - ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή άλλες ανωμαλίες λόγω βλάβης των νεφρικών σωληναρίων
 - ιστολογικές διαταραχές
 - δομικές διαταραχές που ανιχνεύονται απεικονιστικά
 - ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού.

Μετά τη διάγνωση της ΧΝΝ το επόμενο στάδιο είναι ο προσδιορισμός της σταδιοποίησης, η οποία βασίζεται στον GFR, στην αλβουμινουρία και το αίτιο της²⁵. Ο GFR αν και δύναται να μετρηθεί με διάφορους τρόπους, συστήνεται να γίνεται η χρήση των εξισώσεων CKD-EPI και MDRD, λόγω της ευκολίας και της αξιοπιστίας τους³¹. Με βάση τον GFR η ταξινόμηση κατατάσσεται ως²⁵:

1. σταδίου G1 (GFR πάνω (ή ίσο) από 90 ml/min/1,73 m²)
2. σταδίου G2 (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²)
3. σταδίου G3a (GFR 45-59 ml/min/1,73 m²)
4. σταδίου G3b (GFR 30-44 ml/min/1,73 m²)
5. σταδίου G4 (GFR 15-29 ml / min/1,73 m²)
6. σταδίου G5 (GFR κάτω από 15 ml/min/1,73 m²).

Σχετικά με την πρωτεϊνουρία συστήνεται να γίνεται η χρήση της αλβουμίνης και όχι άλλων πρωτεϊνών. Λαμβάνοντας υπόψη την αλβουμινουρία, η ΧΝΝ δύναται να ταξινομηθεί ως²⁵:

1. A1 (λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων κάτω από 30 mg/g)
2. A2 (λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων 30-300 mg/g)
3. A3 (λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων πάνω από 300 mg/g).

Όσον αφορά την ταξινόμηση σχετικά με την αιτία της ΧΝΝ, κατατάσσεται βάσει παρουσίας ή απουσίας συστηματικής νόσου και βάσει της ανατομικής βλάβης. Παραδείγματα συστηματικής νόσου είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, αυτοάνοσες διαταραχές, χρόνια φλεγμονή, κακοήθεια και γενετικές διαταραχές που προσβάλλουν

και άλλα συστήματα πλην του νεφρού. Σχετικά με την ανατομική ταξινόμηση, οι βλάβες διαχωρίζονται σε σπειραματικές, αγγειακές, διαμεσοσωληναριακές και κυστικές καθώς και γενετικές παθήσεις²⁵. Ο καθορισμός της αιτίας της ΧΝΝ δύναται να έχει συσχέτιση με την πρόγνωση και τη θεραπεία. Για παράδειγμα, η πολυκυστική νόσος των νεφρών μπορεί να εξελιχθεί σε ΧΝΝΤΣ γρηγορότερα από άλλες αιτίες, αν δεν είναι υπό παρακολούθηση. Επίσης, συχνά απαιτεί εκτίμηση για εξωνεφρικές εκδηλώσεις³². Ανεξαρτήτως της υποκείμενης αιτίας, η ΧΝΝ είναι μια αργή προοδευτική νόσος και καταλήγει σε μη αναστρέψιμη απώλεια των νεφρώνων, ΧΝΝΤΣ ή και πρόωμο θάνατο. Οι παράγοντες που οδηγούν στην εξέλιξη της ΧΝΝ περιλαμβάνουν απώλεια παρεγχυματικών κυττάρων, χρόνια φλεγμονή, ίνωση και μείωση της αναγεννητικής ικανότητας του νεφρού²⁶.

Τα αίτια της ΧΝΝ ποικίλλουν παγκοσμίως. Τα δύο βασικά αίτια είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση. Ο πρώτος ευθύνεται για το 30-50% της ΧΝΝ και επηρεάζει 285 εκατομμύρια (6,4%) των ενηλίκων παγκοσμίως. Η υπέρταση επηρεάζει πάνω από το ¼ (26,4%) του ενηλίκου πληθυσμού. Άλλα αίτια αποτελούν οι κακοήθειες (όπως αμυλοείδωση, πολλαπλό μυέλωμα), οι κυστικές νεφρικές νόσοι, και οι κληρονομικές ή οικογενείς νόσοι (όπως νόσος Fabry, σύνδρομο Alport) (3,1%), οι διαμεσοσωληναριακές βλάβες (4%), αποφρακτικά, φαρμακευτικά (όπως η κατάχρηση αναλγητικών, κυκλοσπορίνη, σισπλατίνη), πυελονεφρίτιδες, πρωτοπαθείς σπειραματονεφρίτιδες και αγγειίτιδες (11,3%)³⁰, άγνωστα αίτια (7,5%) και η παρατεταμένη οξεία νεφρική νόσος²³. Στις σπειραματονεφρίτιδες περιλαμβάνονται η μεμβρανώδης, η μεμβρανοϋπερπλαστική, η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, η IgA (ανοσοσφαιρίνη Α) νεφροπάθεια, η ταχέως εξελισσόμενη και άλλες³³. Άλλα συστηματικά και αγγειοιδικά αίτια αποτελούν το σκληρόδερμα, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, η κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και άλλα³⁴. Σε αρκετές χώρες της Ασίας και της Υποσαχάριας Αφρικής οι σπειραματονεφρίτιδες δεν είναι συχνό αίτιο, ενώ τέτοιο αποτελεί η χρήση φαρμακευτικών βοτάνων. Στην Υποσαχάρια Αφρική, αίτιο ΧΝΝ είναι και η μόλυνση από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας καθώς και οι παρενέργειες από τη θεραπεία του. Σε ορισμένες περιοχές (τοπικά) ανευρίσκεται ως αίτιο η περιβαλλοντική μόλυνση του νερού από βαρέα μέταλλα ή του εδάφους από οργανικές ενώσεις (όπως τα εντομοκτόνα)³⁰. Τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η βαλκανική νεφροπάθεια, που είναι κυρίως σε αγροτικές περιοχές της Νοτιοανατολικής Ευρώπης γύρω από τον ποταμό Δούναβη³⁵.

Η ΧΝΝ συνήθως ανευρίσκεται σε τυχαίες εργαστηριακές εξετάσεις αίματος ή ούρων. Λιγότερο συχνά οι ασθενείς θα αναφέρουν συμπτώματα όπως αιματουρία, «αφρώδη» ούρα (σημείο αλβουμινουρίας), νυχτουρία, άλγος πλευρών ή μείωση του όγκου των ούρων. Σε πιο προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ δύναται να εμφανιστεί κόπωση, μείωση όρεξης, ναυτία, έμετος, μεταλλική γεύση, ακούσια απώλεια βάρους, κνησμός, αλλαγές στην νοητική κατάσταση, δύσπνοια ή περιφερικά οιδήματα. Άλλα συμπτώματα μπορεί να υποδηλώνουν συστηματική νόσο, όπως αιμόπτυση, εξάνθημα, λεμφαδενοπάθεια, απώλεια ακοής ή νευροπάθεια. Συμπτώματα που κατευθύνουν προς τη διάγνωση αποφρακτικής νόσου είναι η ανουρία, η έπειξη για ούρηση ή η ατελής κένωση της ουροδόχου κύστης. Σημεία κλινικά ή απεικονιστικά ΧΝΝ είναι το εξάνθημα, η ψηλαφητή πορφύρα, οι τηλεαγγειεκτασίες, η ωχρότητα του δέρματος, ο ήχος περικαρδιακής τριβής, η αμφιβληστροειδοπάθεια, το αυξημένο ή μειωμένο μέγεθος νεφρών και άλλα²⁵.

Στις επιπλοκές της ΧΝΝ περιλαμβάνονται διαταραχές ηλεκτρολυτών, διαταραχές μεταβολισμού μετάλλων και οστών και η αναιμία. Πιο συγκεκριμένα, είναι η υπερκαλιαιμία, η μεταβολική οξέωση, η υπερφωσφαταιμία, η υποασβεστιαίμία, ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, η υπέρταση, η ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία και διαταραχές πήκτικότητας³⁶. Οι νευρολογικές επιπλοκές δύνανται να επηρεάσουν τόσο το κεντρικό όσο και το περιφερικό σύστημα. Παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτών είναι ουραιμικές τοξίνες, μεταβολικές και αιμοδυναμικές διαταραχές, οξειδωτικό stress, φλεγμονή και διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Στις νευρολογικές επιπλοκές ανήκουν η περιφερική νευροπάθεια, η ουραιμική εγκεφαλοπάθεια, η αστηριξία, οι επιληπτικοί σπασμοί και η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών³⁷. Επιπροσθέτως, στις καρδιαγγειακές επιπλοκές της ΧΝΝ περιλαμβάνονται η αρτηριακή υπέρταση, η περικαρδίτιδα, η καρδιακή ανεπάρκεια ή και η επιδείνωση αυτής³⁰.

Σχετικά με την παρακολούθηση του καρδιαγγειακού συστήματος σε ασθενείς με ΧΝΝ υπάρχουν συγκεκριμένες συστάσεις. Συγκεκριμένα, πρέπει να διενεργείται ετησίως ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπέρηχος καρδιάς. Ταυτόχρονα, σε συμπτωματικούς ασθενείς ή σε παρουσία τριών ή παραπάνω κλασικών παραγόντων κινδύνου ή ιστορικό περιφερικής αγγειακής ανεπάρκειας ή εγκεφαλοαγγειακού συμβάντος πρέπει να γίνονται μη επεμβατικός έλεγχος, όπως σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου ή δυναμικό υπερηχοκαρδιογράφημα²³. Η φυσική δραστηριότητα και η άσκηση σε ασθενείς με ΧΝΝ έχει ευεργετική επίδραση στη μείωση του κινδύνου

εμφάνισης ΧΝΝΤΣ, μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων και ολικής θνησιμότητας³⁸.

1.1.3 Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου

Ως ΧΝΝΤΣ ορίζεται η παρουσία GFR κάτω από 15 ml/min/1,73 m². Για πληρέστερη σαφήνεια του ορισμού απαιτείται και η παρουσία συμπτωματικής ουραιμίας ή και η ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση. Τα συμπτώματα της ουραιμίας είναι μη ειδικά και ποικίλα. Σε αυτά περιλαμβάνονται η ναυτία, ο έμετος, η επιδείνωση της διατροφικής κατάστασης, η πρόσφατη ανεξήγητη απώλεια βάρους, η αιμορραγική διάθεση, η πλευρίτιδα, η περικαρδίτιδα, οι διαταραχές ύπνου, η ανηδονία, η νευρολογική δυσλειτουργία (νευροπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, ψυχιατρικές διαταραχές, σπασμοί) και σημεία υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας με υγρά (δύσπνοια, κόπωση προσπαθείας, περιφερικό οίδημα). Επίσης, ένα ασφαλές χρονικό διάστημα πάνω από το οποίο δύναται να χαρακτηριστεί η ΧΝΝΤΣ ως μόνιμη κατάσταση είναι οι 90 ημέρες³⁹. Οι θεραπείες υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας είναι η αιμοκάθαρση, η περιτοναϊκή κάθαρση και η μεταμόσχευση νεφρού²³. Ενδείξεις για έναρξη των άνωθεν θεραπειών αποτελούν:

- ο GFR κάτω από 15 ml/min/1,73 m² και η παρουσία 1 ή περισσότερων των παρακάτω κριτηρίων:
- συμπτώματα ή σημεία ουραιμίας
- μη ανταπόκριση σε θεραπεία ή μη έλεγχος του όγκου των υγρών
- μη ανταπόκριση στη θεραπεία ή μη έλεγχος της αρτηριακής πίεσης
- μη ανταπόκριση στη θεραπεία ή μη έλεγχος των ηλεκτρολυτών (υπερκαλιαιμία)
- σοβαρή μεταβολική οξέωση
- επιδείνωση της θρέψης.

Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει η έναρξη θεραπείας να γίνεται σε GFR πάνω από 6 ml/min/1,73 m², ακόμη και σε απουσία συμπτωμάτων. Τέλος, οι ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως οι διαβητικοί, δύναται να ωφεληθούν και σε προωιότερη έναρξη⁴⁰.

Βάσει στοιχείων της ERA-EDTA (European Renal Association, European Dialysis & Transplant Association, Ευρωπαϊκή Νεφρολογική Εταιρεία, Ευρωπαϊκή Εταιρεία για την Αιμοδιύλιση και τη Μεταμόσχευση) τα συχνότερα αίτια ΧΝΝΤΣ και στα δύο φύλα είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση. Πιο συγκεκριμένα, ο σακχαρώδης διαβήτης ευθύνεται για το 22% εμφάνισης ΧΝΝΤΣ στις γυναίκες και 23% στους άνδρες. Για την αρτηριακή υπέρταση τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 13% και 16%, για τις σπειραματονεφρίτιδες 10% και 12%, για την πολυκυστική νόσο των νεφρών 7% και 5%, για την πυελονεφρίτιδα 5% και για τα δύο φύλα, για τη νεφραγγειακή νόσο 2%, για διάφορα αίτια 19% και 16% και για άγνωστα αίτια ή ελλιπή στοιχεία 21%. Στα άλλα αίτια περιλαμβάνονται παθήσεις όπως: καρδιονεφρικό σύνδρομο, νεφροπάθεια από φάρμακα (αναλγητικά, σισπλατίνη, κυκλοσπορίνη Α), άλλη διάμεση νεφροπάθεια, οικογενείς και κληρονομικές παθήσεις (σύνδρομο Alport, νόσος Fabry, κυστίνωση, πρωτοπαθής οξάλωση), νεφρική υποπλασία ή δυσπλασία, σπειραματονεφρίτιδες στα πλαίσια συστηματικού νοσήματος και άλλα αίτια⁴¹.

Οι νεφρικές και καρδιακές παθήσεις συχνά έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Αυτοί δύνανται να οδηγήσουν σε μία οξεία ή χρόνια κοινή και αμοιβαία δυσλειτουργία που ονομάζεται καρδιονεφρικό σύνδρομο. Το καρδιονεφρικό σύνδρομο ταξινομείται σε πέντε υποτύπους. Ο τύπος 1 αναφέρεται στην οξεία επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας που έχει ως αποτέλεσμα νεφρική βλάβη ή δυσλειτουργία, ενώ ο τύπος 2 στις χρόνιες βλάβες της λειτουργίας της καρδιάς που έχουν ως συνέπεια νεφρική βλάβη ή δυσλειτουργία. Στον τύπο 3 η οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή η οξεία νεφρική βλάβη προκαλεί καρδιακή δυσλειτουργία, ενώ στον τύπο 4 η ΧΝΝ οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια. Τέλος, στον τύπο 5 υπάρχει ταυτόχρονη βλάβη της καρδιάς και του νεφρού που προκαλείται από συστηματικές παθήσεις¹³. Στην παθοφυσιολογία του τύπου 4 καρδιονεφρικού συνδρόμου περιλαμβάνεται η υπερφόρτωση με υγρά, η ουραιμική καρδιομυοπάθεια, ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και η αναιμία. Σε πρόσφατες μελέτες έχουν βρεθεί και άλλοι παράγοντες, όπως διαταραχές μεταβολισμού των λιπιδίων και συσσώρευση ουραιμικών τοξινών παραγόμενες από μικροβίωμα του εντέρου (π.χ. τριμεθυλαμίνη Ν οξειδάση)⁴².

Βάσει της ετήσιας έκθεσης της ERA-EDTA με δεδομένα που συλλέχθηκαν το 2017 και 2018 και αφορούσαν στοιχεία από το 2016, σε 36 χώρες, 564.638 ασθενείς υποβάλλονταν σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης λόγω ΧΝΝΤΣ. Τα χαμηλότερα

ποσοστά ήταν στην Ουκρανία και τη Ρωσία. Οι πλειοψηφία των ασθενών εντάχθηκε στην αιμοκάθαρση (84%), λιγότεροι σε περιτοναϊκή κάθαρση (12%) και το 4% υποβλήθηκε σε προενταξιακή μεταμόσχευση νεφρού. Το 62% ήταν άρρενες και το 23% είχε σακχαρώδη διαβήτη ως πρωτοπαθή αιτία ΧΝΝΤΣ. Το 52% ήταν άνω των 65 ετών με διάμεση ηλικία τα 65,8 έτη⁴¹. Σύμφωνα με πρόσφατα επίσημα στοιχεία (2021), στην Ελλάδα υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση 11.722 ασθενείς, σε περιτοναϊκή κάθαρση 668 και οι μεταμοσχευμένοι με νεφρό υπό ιατρική παρακολούθηση ήταν 2.705⁴³.

Η μεταμόσχευση νεφρού είναι η προτιμότερη θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Για τη διενέργειά της, απαιτείται η αφαίρεση νεφρού από ζώντα ή πτωματικό δότη και η τοποθέτησή του στην κάτω κοιλία του δέκτη. Για αποφυγή απόρριψης του μοσχεύματος είναι απαραίτητη η λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής (κορτικοειδή, μυκοφαινολικό οξύ, αναστολείς καλσινευρίνης, αζαθειοπρίνη, αναστολείς στόχου ραπαμυκίνης, μονοκλωνικά αντισώματα, πολυκλωνικά αντισώματα, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη)⁴⁴. Στις απόλυτες αντενδείξεις για μη μεταμόσχευση νεφρού περιλαμβάνονται ενεργός λοίμωξη, ενεργός κακοήθεια, άλλες καταστάσεις που μειώνουν το προσδόκιμο επιβίωσης, ψύχωση (μη ελεγχόμενη), μη συμβατότητα (όπως προσδιορίζεται με συγκεκριμένους εργαστηριακούς ελέγχους)⁴⁵. Οι επιπλοκές είναι η απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος καθώς και χειρουργικές, αγγειακές, ουροποιητικές, λοιμώδεις και νεοπλασματικές⁴⁶. Η πενταετής επιβίωση μεταξύ αιμοκάθαρσης και περιτοναϊκής κάθαρσης δεν παρουσιάζει διαφορές, ενώ είναι υψηλότερη στη μεταμόσχευση, μικρότερη όμως συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Η μεταμόσχευση νεφρού γίνεται κυρίως από πτωματικό δότη, ενώ από ζώντα δότη γίνεται στο 23% των περιπτώσεων. Στην Ευρώπη, τα υψηλότερα ποσοστά μεταμόσχευσης παρατηρούνται στην Ισπανία⁴¹.

Για την πραγματοποίηση της περιτοναϊκής κάθαρσης απαιτείται η τοποθέτηση του περιτοναϊκού καθετήρα στο τοίχωμα της κοιλίας. Στη συνέχεια εγχύεται διάλυμα στην περιτοναϊκή κοιλότητα, το οποίο για να έρθει σε επαφή με το αίμα απαιτείται ένα (φυσικό) φίλτρο, που είναι η περιτοναϊκή μεμβράνη. Γίνεται ανταλλαγή και μεταφορά ουσιών μεταξύ αίματος και διαλύματος μέσω της διάχυσης (μεταφορά ουσία χωρίς μεταφορά διαλύτη), της υπερδήθησης (μεταφορά μέρους ουσιών και διαλύτη) και της απορρόφησης. Διακρίνεται σε συνεχή (αλλαγή διαλύματος περίπου 4 φορές ημερησίως) και αυτοματοποιημένη (αλλαγή διαλύματος τη νύχτα με τη βοήθεια μηχανήματος). Προτιμάται σε νεαρότερους ηλικιακά ασθενείς, σε μη

ικανοποιητικά αγγεία για διενέργεια αγγειακής προσπέλασης και σε μη κοντινή απόσταση από μονάδες αιμοκάθαρσης. Επίσης, είναι προτιμητέα μέθοδος σε ασθενείς με σοβαρό καρδιαγγειακό νόσημα, όπως καρδιακή ανεπάρκεια³. Αντένδειξη της μεθόδου είναι οι βλάβες στο περιτόναιο (συμφύσεις, ίνωση, κακοήθεια). Οι επιπλοκές είναι λοιμώδεις (περιτονίτιδα, λοίμωξη σημείου εξόδου καθετήρα) και μη λοιμώδεις (κήλες, οσφυαλγία, πνευμοπεριτόναιο, αιμοπεριτόναιο και άλλες)⁴⁷.

Για τη διενέργεια της αιμοκάθαρσης απαιτείται η σύνδεση του ασθενούς με το μηχάνημα. Η κλασική αιμοκάθαρση γίνεται με διάχυση και υπερδιήθηση ουσιών (κυρίως χαμηλού μοριακού βάρους) και υγρών μεταξύ του αίματος και του διαλύματος (της αιμοκάθαρσης). Ανάμεσά τους υπάρχει το φίλτρο, το οποίο ουσιαστικά είναι μια ημιδιαπερατή μεμβράνη από πολυσουλφόνη ή άλλα συνθετικά βιοσυμβατά πολυμερή. Στην online αιμοδιαδιήθηση συνδυάζεται ταυτόχρονα η διάχυση και η διήθηση. Η τελευταία είναι η ταυτόχρονη μετακίνηση υγρού διαλύτη και διαλυτών ουσιών (και μεγαλύτερου μοριακού βάρους). Είναι απαραίτητη η παραγωγή και η χρήση υγρού κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης, που είναι ελεύθερο πυρετογόνων. Η μέση διάρκεια της συνεδρίας είναι περίπου 4 ώρες. Επιπλοκές της αιμοκάθαρσης είναι η ενδοδιαλυτική υπόταση, οι μυικές συνολκές, η ναυτία, ο έμετος, ο κνησμός, οι αρρυθμίες, το θωρακικό άλγος, οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, το ρίγος, ο πυρετός, η λοίμωξη προσπέλασης, η ενδοδιαλυτική υπέρταση, η εμβολή αέρα και νευρολογικές (κεφαλαλγία, σπασμοί, σύνδρομο ρήξης ηλεκτροχημικής ισορροπίας)⁴⁸. Για να μην γίνει θρόμβωση του συστήματος εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι απαραίτητη η χορήγηση ηπαρίνης, είτε μη κλασματοποιημένης ή μικρού μοριακού βάρους. Επιπλοκές από τη χρήση της ηπαρίνης είναι η αιμορραγία, η θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη, η υπερτριγλυκεριδαιμία και η οστεοπόρωση⁴⁹. Σε μια μετα-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών μεταξύ των άνωθεν ηπαρινών δεν βρέθηκε διαφορά, όσον αφορά την αιμορραγία, τα επίπεδα του παράγοντα Χα και της θρόμβωσης της εξωσωματικής κυκλοφορίας⁵⁰.

Τρόποι αγγειακής προσπέλασης είναι η αρτηριοφλεβική επικοινωνία ή fistula, το αρτηριοφλεβικό μόσχευμα (συνθετικό ή αυτόλογο, ευθύ ή σε σχήμα αγκύλης) καθώς και ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας. Η fistula είναι η μέθοδος εκλογής λόγω των πλεονεκτημάτων που έχει. Συγκεκριμένα, τα πλεονεκτήματά της είναι ο μεγάλος χρόνος ζωής, η ικανοποιητική παροχή αίματος, η μικρότερη πιθανότητα λοίμωξης και άλλων επιπλοκών καθώς και καρδιαγγειακών συμβάντων. Η αρτηριοφλεβική

επικοινωνία γίνεται με πλαγιοπλάγια ή τελικοπλάγια αναστόμωση αρτηριών και φλεβών, κυρίως στο μη επικρατές άνω άκρο. Συνδυασμοί αγγείων που χρησιμοποιούνται είναι κερκιδική αρτηρία και κεφαλική φλέβα, ωλένια αρτηρία και βασιλική φλέβα, βραχιόνιος αρτηρία και κεφαλική ή βασιλική φλέβα⁵¹. Συνδυασμοί αγγείων για το αρτηριοφλεβικό μόσχευμα είναι μεταξύ κερκιδικής αρτηρίας και βασιλικής φλέβας, βραχιόνιας αρτηρίας και βασιλικής ή μασχαλιαίας φλέβας. Δυσνητικές επιπλοκές των δύο άνωθεν προσπελάσεων αποτελούν η στένωση, η θρόμβωση, τα ανευρύσματα των αγγείων ή η τοπική ισχαιμία και η καρδιακή ανεπάρκεια⁵². Ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας προτιμάται σε επείγουσα ή προσωρινή αιμοκάθαρση και σε μη κατάλληλα αγγεία για άλλη προσπέλαση. Θέση εκλογής για την τοποθέτησή του είναι η δεξιά έσω σφαγίτιδα και ακολούθως οι υποκλείδιες ή οι μηριαίες φλέβες. Επιπλοκές είναι λοιμώδεις (λοιμώξη σημείου εξόδου, βακτηριαιμία, ενδοκαρδίτιδα), θρόμβωση ή τρώση αγγείων, αιμοθώρακας και πνευμοθώρακας⁵³.

1.1.4 Καρδιαγγειακά συμβάντα και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO) οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι μια ομάδα διαταραχών της καρδιάς και των αγγείων που περιλαμβάνουν: στεφανιαία νόσο, εγκεφαλοαγγειακή νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο, ρευματική καρδιακή νόσο (βλάβες από ρευματικό πυρετό), εκ γενετής καρδιακή νόσο, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή⁵⁴. Ο ορισμός του καρδιαγγειακού συμβάντος ξεκίνησε να χρησιμοποιείται από τα μέσα της δεκαετίας του '90. Τότε, το μείζον καρδιαγγειακό συμβάν περιέγραφε τις ενδονοσοκομειακές επιπλοκές από τις διαδερμικές παρεμβάσεις στα στεφανιαία αγγεία. Πλέον, ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών μελετών, είναι ετερογενής και συστήνεται να γίνεται ξεχωριστή αναφορά στα αποτελέσματα σε κάθε στοιχείο που τον αποτελεί, ώστε να είναι δυνατή η μεταξύ τους σύγκριση⁵⁵. Βάσει άρθρου δημοσιευμένου σε περιοδικό της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (European Society of Cardiology, ESC), ως μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα ορίζονται το έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο καρδιαγγειακός ή αβέβαιος θάνατος και η επαναγγείωση των στεφανιαίων⁵⁶. Αντιθέτως, σε άλλο πρόσφατο άρθρο του 2021 περιοδικού της ESC, ορίστηκαν ως τέτοια συμβάντα ο καρδιαγγειακός θάνατος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το ισχαιμικό ΑΕΕ και η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια³⁸. Σε αντίστοιχο άρθρο περιοδικού της Αμερικανικής Καρδιολογικής

Εταιρείας (American Heart Association, AHA), στα καρδιαγγειακά συμβάντα περιλαμβάνονται η στεφανιαία νόσος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το ΑΕΕ⁵⁷. Σε άλλη μελέτη, στο ίδιο περιοδικό, ως τέτοια συμβάντα είχαν οριστεί ο καρδιαγγειακός θάνατος, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και το μη θανατηφόρο ΑΕΕ⁵⁸. Σε άρθρο δημοσιευμένο προ έτους, στον αντίστοιχο ορισμό συμπεριλήφθηκαν το ΑΕΕ, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και η επαναγγείωση των αγγείων της καρδιάς⁵⁹. Αντιθέτως, σε άλλο άρθρο συμπεριλήφθηκαν ο καρδιαγγειακός θάνατος, η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια και το έμφραγμα του μυοκαρδίου⁶⁰. Σε άρθρο δημοσιευμένο το προηγούμενο έτος, ο ορισμός τους περιελάμβανε στεφανιαία νόσο, ΑΕΕ, περιφερική αρτηριακή νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια και θνητότητα σχετιζόμενη με καρδιαγγειακή νόσο⁶¹. Σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, ο ορισμός ήταν πιο ευρύς και περιελάμβανε το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το ΑΕΕ, τη μεταμόσχευση της καρδιάς, την καρδιακή ανεπάρκεια, άλλα ισχαιμικά καρδιαγγειακά συμβάντα και τον θάνατο (καρδιαγγειακό ή ολική θνητότητα)⁶². Παράγοντες στατιστικά σημαντικοί που συμβάλλουν στην εμφάνιση μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με ΧΝΝ εκτός από τους κλασικούς, είναι η υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας, τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης ορού και αιμοσφαιρίνης και τα υψηλά επίπεδα φωσφόρου και ουρικού οξέος⁶³. Όπως παρατηρείται σε μελέτες, τα αυξημένα επίπεδα Lp (a) συμβάλλουν στην εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου και στη στένωση της αορτικής βαλβίδας⁶⁴.

Η στεφανιαία νόσος είναι πάθηση που προκαλείται από στένωση ή απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών. Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, που αποτελεί τη σοβαρότερη εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου, επηρεάζει ετήσια 7 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Ευθύνεται ετησίως για 2 έως 4 εκατομμύρια θανάτους στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), 4 εκατομμύρια στην Ευρώπη και βόρεια Ασία και πάνω από ένα τρίτο αυτών στα αναπτυσσόμενα κράτη⁶⁵. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου προκαλείται από μη ικανοποιητική αιμάτωση περιοχών της καρδιάς, με αποτέλεσμα ανεπαρκή οξυγόνωση και νέκρωση αυτών. Πιο συχνό αίτιο είναι η απόφραξη αγγείων της καρδιάς, συγκεκριμένα των στεφανιαίων αρτηριών. Κύριο ρόλο έχει η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας⁶⁶. Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου περιλαμβάνει τις μορφές με ή χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και την ασταθή στηθάγχη. Η τελευταία, σε αντίθεση με τη σταθερή που εμφανίζεται στην άσκηση ή σε δραστηριότητες, υπάρχει και κατά την ηρεμία. Ταξινομείται σε έξι τύπους: απόφραξη λόγω στεφανιαίας αθηροθρόμβωσης (τύπος 1), απόφραξη λόγω μη ικανοποιητικής παροχής οξυγόνου (τύπος 2),

απόφραξη που προκαλεί ξαφνικό θάνατο πριν τη διενέργεια εξετάσεων (τύπος 3), απόφραξη που σχετίζεται με διαδερμική παρέμβαση (τύπος 4α) ή θρόμβωση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης (τύπος 4β) ή σχετιζόμενη με επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (τύπος 5)⁶⁷. Η διάγνωση γίνεται κατά κύριο λόγο με το ηλεκτροκαρδιογράφημα και εργαστηριακές εξετάσεις. Στις τελευταίες περιλαμβάνονται η αύξηση των ισομορφών I και T της καρδιακής τροπονίνης και του καρδιακού ισοενζύμου της κινάσης της κρεατίνης⁶⁵. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της συγκεκριμένης κλινικής οντότητας αποτελούν η αύξηση της ηλικίας, το άρρεν φύλο, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η έλλειψη άσκησης και το άγχος⁶⁸. Υπάρχουν κοινοί παράγοντες κινδύνου με την εμφάνιση ΧΝΝ. Ο κίνδυνος μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου αυξάνεται κατά 33% όταν ο GFR είναι κάτω από 60 ml/min/1,73 m² και 48% σε μικροαλβουμινουρία⁶⁹. Στη θεραπεία περιλαμβάνονται αντιθρομβωτική (αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική) αγωγή, θρομβόλυση, αγγειοπλαστική (διάνοιξη με μπαλόνι ή τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας μεταλλικής πρόθεσης) και αορτοστεφανιαία παράκαμψη⁶⁵.

Η καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται ως η μη ικανότητα της καρδιάς να αντλεί το αίμα προς το υπόλοιπο σώμα σε ρυθμό ανάλογο με τις ανάγκες του, ή η πραγματοποίηση με κόστος τις υψηλές πιέσεις πλήρωσης. Υπολογίζεται πως 1 στους 5 ανθρώπους άνω των 40 ετών θα αναπτύξει κάποια στιγμή της ζωής του καρδιακή ανεπάρκεια, με συνέπεια υψηλό υγειονομικό και οικονομικό κόστος. Η καρδιακή ανεπάρκεια διαχωρίζεται σε αυτή με ελαττωμένο (κάτω από 40%), ενδιάμεσο (40-50%) και διατηρημένο (πάνω του 50%) κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (left ventricular ejection fraction, LVEF) (ποσοστό όγκου αίματος που εκτοξεύεται από την αριστερή κοιλία κατά τη συστολή, συγκριτικά με αυτό εισάγεται κατά τη διαστολή της). Σε προσβολή του αριστερού θαλάμου της καρδιάς, ονομάζεται αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια και οι δύο τύποι της είναι η συστολική και η διαστολική⁷⁰. Σε προσβολή της δεξιάς κοιλίας ονομάζεται δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ανάλογα με την έναρξή της δύναται να είναι οξεία ή χρόνια. Με κριτήριο τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων υπάρχει η λειτουργική ταξινόμηση της Καρδιολογικής Εταιρείας Νέας Υόρκης (New York Heart Association, NYHA). Στην κλάση I δεν υπάρχει περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας, ενώ στην κλάση II και III υπάρχει ήπιος και σημαντικός περιορισμός αντίστοιχα. Στην κλάση IV υπάρχει εμφάνιση συμπτωμάτων στην ηρεμία. Άλλη ταξινόμηση βάσει των συμπτωμάτων είναι αυτή του Αμερικανικού

Κολλεγίου Καρδιολογίας (American College of Cardiology, ACC) και της AHA. Το στάδιο A είναι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς δομική βλάβη της καρδιάς ή συμπτώματα. Στο στάδιο B υπάρχει δομική καρδιακή βλάβη χωρίς σημεία ή συμπτώματα. Το στάδιο C χαρακτηρίζεται ως συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια. Τέλος, το στάδιο D έχει εμφάνιση συμπτωμάτων σε ηρεμία και χρήζει ειδικών παρεμβάσεων⁷¹. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει δύσπνοια, κόπωση (ηρεμίας ή προσπαθείας), βήχα, ταχυκαρδία, οιδήματα κάτω άκρων, πλευριτική ή ασκίτική συλλογή, ναυτία, μείωση της όρεξης ενώ δύναται να εμφανιστεί νεφρική ανεπάρκεια ή αιφνίδιος θάνατος. Στη διάγνωση βοηθητικό ρόλο έχει ο (δυναμικός) υπέρηχος καρδιάς, η ακτινογραφία θώρακος, η δοκιμασία κοπώσεως και εργαστηριακές εξετάσεις, όπως το εγκεφαλικό ή B τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (Brain ή B type Natriuretic Peptide) και το N αμινοτελικό άκρο του προ BNP (N terminal proBNP, NT-proBNP)⁷². Αίτια που συμβάλλουν στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, πλην των παραγόντων κινδύνου που αναφέρονται παρακάτω, είναι βαλβιδοπάθειες, μυοκαρδίτιδες και το εμφύσημα. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης αποτελούν η αυξημένη ηλικία, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, η αρτηριακή υπέρταση, η καθιστική ζωή, η κατάχρηση αλκοόλ, η στεφανιαία νόσος και η νεφρική νόσος⁷⁰. Η νεφρική νόσος συχνά ανευρίσκεται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια¹³. Οι ασθενείς με ΧΝΝ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων, μεταξύ αυτών και η καρδιακή ανεπάρκεια. Αντιστρόφως οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συχνά έχουν ελαττωμένη νεφρική λειτουργία. Οι σύνδεσμοι μεταξύ του νεφρικού και του καρδιαγγειακού συστήματος είναι σαφείς, με κύριο παράγοντα κινδύνου για την επιδείνωσή τους, την αρτηριακή υπέρταση⁷³. Η επίπτωση της ΧΝΝ σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια υπολογίζεται από 30-60%. Παρομοίως, ενδονοσοκομειακή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας παρατηρείται στο 23% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια¹³. Μεταξύ των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, έως το 42% έχουν ΧΝΝ⁷⁴. Στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνονται ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, αλλαγές τρόπου ζωής (διακοπή καπνίσματος, μείωση πρόσληψης άλατος και αλκοόλ, απώλεια βάρους, άσκηση) και οδηγίες σε περίπτωση απνοιών. Φαρμακευτικά μέτρα είναι διουρητικά (καλιοσυντηρητικά ή μη), β αποκλειστές, αναστολείς του συστήματος ρενίνης, αγγειοτενσίνης, αλδοστερόνης και αντιαρρυθμικά φάρμακα. Επεμβατικά μέτρα, επί ενδείξεων, αποτελούν τοποθέτηση βηματοδότη ή και απινιδωτή, αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας, αορτοστεφανιαία παράκαμψη και τέλος η μεταμόσχευση καρδιάς. Σε μελέτες έχει παρατηρηθεί ευεργετική επίδραση

των αναστολέων του υποδοχέα του συµµεταφορέα νατρίου γλυκόζης 2 (sodium glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i) στην καρδιακή ανεπάρκεια και θνητότητα, σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2⁷⁰.

Το ΑΕΕ ορίζεται ως ένα οξύ επεισόδιο τοπικής δυσλειτουργίας του εγκεφάλου, του αµφιβληστροειδή χιτώνα ή της σπονδυλικής στήλης, που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες ή οποιασδήποτε διάρκειας, εάν απεικονιστικά (αξονική ή µαγνητική τοµογραφία) ή µε νεκροτοµή, φανεί εστιακή απόφραξη ή αιµορραγία που σχετίζονται µε τα συµπτώµατα. Ο ορισµός περιλαµβάνει και την υπαραχνοειδή αιµορραγία. Στο παροδικό εγκεφαλικό ισχαιµικό επεισόδιο η διάρκεια των κλινικών συµπτωµάτων είναι κάτω της 1 ώρας και υπάρχει απουσία απεικονιστικών ευρηµάτων ισχαιµίας. Ταξινοµούνται σε ισχαιµικό (80-85%) και ενδοεγκεφαλική (10-15%) ή υπαραχνοειδής αιµορραγία (5%). Τα πρώτα δύνανται να είναι από αθηροσκληρωτική νόσο των µεγάλων αγγείων (15-25%), καρδιοεμβολικά (18-33%), κενотоπιώδη ή από απόφραξη των µικρών αγγείων (17-25%), κρυπτογενή (12-37%) και άλλων αιτιών (5-10%)⁷⁵. Το ΑΕΕ είναι η δεύτερη αιτία θανάτου και µία από τις κύριες αιτίες αναπηρίας παγκοσµίως. Η επίπτωσή του αυξάνει λόγω και της γήρανσης του πληθυσµού. Αν και το ισχαιµικό ΑΕΕ είναι συχνότερο, το αιµορραγικό ευθύνεται για περισσότερους θανάτους και απολεσθέντα προσαρµοσµένα στην ανικανότητα έτη ζωής⁷⁶. Στα αίτια και παράγοντες κινδύνου περιλαµβάνονται το άρρεν φύλο, η αρτηριακή υπέρταση και αρτηριακή πίεση άνωθεν του 160/90 mmHg, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι καρδιαγγειακές παθήσεις (κυρίως η κολπική µαρµαρυγή), η δυσλιπιδαιµία, ο υψηλός λόγος απολιποπρωτεΐνης Β προς Α1, το κάπνισµα, η υπνική άπνοια, η ΧΝΝ, η χρόνια φλεγµονή, οι παρενέργειες από αντιπηκτική αγωγή, το τραύµα, η αµυλοειδωσική αγγειοπάθεια, η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ, η χαµηλή φυσική δραστηριότητα και το ιστορικό παροδικού ισχαιµικού ΑΕΕ. Στη διάγνωση του βοηθάει η αδρή νευρολογική εξέταση και απεικονιστικές εξετάσεις (αξονική ή και µαγνητική τοµογραφία). Η κλινική εικόνα εξαρτάται από το σηµείο προσβολής στον εγκέφαλο και δύνανται να περιλαµβάνει αιµωδία ή παράλυση άκρων ή άλλους µέρους του σώµατος, ηµιπληγία, παραπληγία, κεφαλαλγία, ζάλη, διαταραχές οµιλίας (π.χ. αφασία) ή όρασης (π.χ. ηµιανοψία) ή και άλλα συµπτώµατα προσβολής εγκεφαλικών συζυγιών. Η πρωτογενής πρόληψη είναι αρκετά κοινή µε αυτή άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων (ρύθµιση παραγόντων κινδύνου και αλλαγές τρόπου ζωής). Σηµαντική είναι και η δευτερογενής πρόληψη µε ρύθµιση της αρτηριακής πίεσης και της δυσλιπιδαιµίας καθώς και η λήψη αντιθροµβωτικής αγωγής. Σε περίπτωση αναπηρίας οι ασθενείς δύνανται να χρήζουν αποκατάστασης. Η

επεμβατική θεραπεία εξαρτάται από το είδος του ΑΕΕ και περιλαμβάνει ενδοφλέβια θρομβόλυση ή ενδαγγειακή θρομβεκτομή⁷⁷. Σχετικά με την εγκεφαλοαγγειακή νόσο σε μετα-ανάλυση 83 μελετών, που περιλαμβάνει στοιχεία από 30.392 ΑΕΕ και 168.516 συμμετέχοντες βρέθηκε μια αντίστροφη γραμμική σχέση μεταξύ του GFR και του ΑΕΕ. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτού αυξάνεται κατά 7% για κάθε 10 ml/min/1,73 m² μείωσης του GFR και κατά 10% για κάθε 25 mg/dmol αύξησης του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη⁷⁸.

Σύμφωνα με την ESC και την Ευρωπαϊκή Αγγειοχειρουργική Εταιρεία (European Society of Vascular Surgery, ESVS), ως περιφερική αρτηριακή νόσος ορίζονται όλες οι αρτηριακές παθήσεις, πλην των στεφανιαίων και ενδοκρανίων αρτηριών και της αορτής⁷⁹. Η περιφερική αρτηριακή νόσος επηρεάζει περίπου το 13% του πληθυσμού σε χώρες του Δυτικού κόσμου. Προκαλείται κυρίως από την αθηροσκλήρωση, όπου αθηροσκληρωτικές πλάκες προκαλούν στένωση ή απόφραξη. Έτσι, προκαλείται μείωση της ροής του αίματος στο επηρεασμένο άκρο. Οι ασθενείς δύνανται να είναι ασυμπτωματικοί, να εμφανίζουν διαλείπουσα χωλότητα ή κριτική ισχαιμία άκρου. Η τελευταία προκαλείται όταν η μείωση της ροής του αίματος είναι τόσο σοβαρή που προκαλεί άλγος ηρεμίας ή απώλεια ιστού (έλκος ή γάγγραινα)⁸⁰. Οι δύο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες ταξινομήσεις για την αρτηριακή νόσο των κάτω μελών είναι του Fontaine και του Rutherford. Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Fontaine στο στάδιο 1 είναι η ασυμπτωματική νόσος ή χωρίς ειδικά συμπτώματα, στο στάδιο 2 οι ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα, στο στάδιο 3 αυτοί με άλγος ηρεμίας και στο στάδιο 4 η παρουσία νέκρωσης, έλκους ή γάγγραινας των άκρων⁸¹. Έως το 60% των ασθενών αυτών θα έχουν ισχαιμική καρδιακή νόσο και το 30% εγκεφαλοαγγειακή νόσο. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αυξημένη ηλικία, η αυξημένη χοληστερόλη ορού, η αρτηριακή υπέρταση, η ΧΝΝ, ενώ συσχετίζεται επίσης και με την αυξημένη ομοκυστεΐνη ορού. Στην κλινική εικόνα εκτός των άνωθεν δύναται να εμφανιστούν αιμωδία, παραισθησία, παράλυση ή και αλλαγές του δέρματος του άκρου. Στη διάγνωση εκτός από την κλινική εξέταση σημαντικός είναι ο ρόλος της μέτρησης του σφυροβραχιονίου δείκτη και του υπερηχοτομογραφήματος των αγγείων. Στην αντιμετώπισή της βοηθάει η άσκηση, τα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και επί ενδείξεων η επέμβαση (αγγειοπλαστική με μπαλόνι ή τοποθέτηση μεταλλικής πρόθεσης, ενδαρτηρεκτομή, επέμβαση αγγειακής παράκαμψης)⁸².

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, που δύναται να εμφανιστεί ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή, έχει ετήσια επίπτωση 1 έως 2 ανθρώπους ανά 1000 άτομα πληθυσμού. Έχει υψηλή θνητότητα, στις πρώτες 30 ημέρες έως 6% στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και έως 13% στην πνευμονική εμβολή. Ένα ποσοστό δύναται να αναπτύξει επιπλοκές όπως μεταθρομβωτικό σύνδρομο ή χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση. Η υποτροπή της νόσου είναι συχνή, κυρίως σε ασθενείς με μη προκλητό αίτιο. Οι παράγοντες κινδύνου μπορεί να είναι παροδικοί (χειρουργείο, κατάκλιση, θεραπεία με οιστρογόνα, κύηση), μόνιμοι ή επίμονοι (ενεργός καρκίνος, χρόνια φλεγμονή ή λοίμωξη, αυτοάνοση νόσος) και μη περιβαλλοντικοί (άρρεν φύλο, κληρονομικές θρομβοφιλίες, μεγάλη ηλικία). Η κλινική εικόνα στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση περιλαμβάνει άλγος, οίδημα, ερυθρότητα ή και διάταση επιφανειακών φλεβών. Η πνευμονική εμβολή μπορεί να εμφανιστεί με δύσπνοια, ταχυκαρδία, υποξυγοναιμία, αιμόπτυση ή και εικόνα εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Στη διάγνωση βοηθάει η μέτρηση των D διμερών, ο υπέρηχος καρδιάς και αγγείων κάτω άκρων, η αξονική αγγειογραφία και το σπινθηρογράφημα αερισμού και αιμάτωσης του πνεύμονα. Στη θεραπεία περιλαμβάνεται η αντιπηκτική αγωγή, οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης, η θρομβόλυση και επεμβατικοί χειρισμοί, όπως θρομβεκτομή ή τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα^{83,84}.

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος είναι ο ανεξήγητος θάνατος που δεν αποδίδεται σε εξωκαρδιακά αίτια, συνήθως σε 1 ώρα από την εμφάνιση των συμπτωμάτων (ή εντός 24 ωρών από την τελευταία φορά που ήταν κάποιος σε καλή υγεία, σε περίπτωση απουσίας μάρτυρα). Ορισμένες φορές είναι η πρώτη εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Υπολογίζεται παγκοσμίως πως εμφανίζονται έως 5 εκατομμύρια περιπτώσεις ανά έτος, με χαμηλότερη συχνότητα στις ασιατικές χώρες. Αίτια του αποτελούν η στεφανιαία νόσος (70%), οι καρδιομυοπάθειες (15%), οι βαλβιδοπάθειες (5%), σύνδρομο κληρονομικών αρρυθμιών (2%) και άλλα αίτια (8%). Σε άτομα κάτω των 35 ετών έως και 40% των περιπτώσεων παραμένει ανεξήγητο⁸⁵. Οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης αιφνιδίου καρδιακού θανάτου είναι αρκετά κοινοί με αυτούς των καρδιαγγειακών νοσημάτων και περιλαμβάνουν ηλικία 35-75 ετών, άρρεν φύλο, αφροαμερικανική φυλή, μειωμένο επίπεδο δραστηριότητας, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, αυξημένη χοληστερόλη ορού, κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, ιστορικό στεφανιαίας νόσου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, LVEF κάτω από 40%, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπερτροφία δεξιάς κοιλίας και άλλοι⁸⁶. Πρόσφατα στοιχεία, από το

Δεκέμβριο του 2020, του WHO αναφέρουν πως οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν τις 2 βασικότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Συγκεκριμένα η ισχαιμική καρδιακή νόσος ευθύνεται για το 16% των ολικών θανάτων παγκοσμίως και τα ΑΕΕ για το 11%⁸⁷. Τα τελευταία 40 χρόνια έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση της θνητότητας λόγω στεφανιαίας νόσου και ΑΕΕ. Αυτό οφείλεται σε διάφορα μέτρα πρόληψης και θεραπείας, όπως μείωση καπνίσματος, βελτιώσεις στη θεραπεία της υπέρτασης, ευρεία χρήση στατινών και στην ανάπτυξη της θρομβόλυσης και των ενδαγγειακών προθέσεων. Εντούτοις, παραμένει υψηλή, λόγω και της αυξημένης επίπτωσης παραγόντων κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης⁸⁸. Η καρδιαγγειακή θνητότητα εκτιμάται πως είναι 57% υψηλότερη σε ασθενείς με GFR κάτω από 60 ml/min/1,73 m² και 63% πιο υψηλή σε ανθρώπους με αλβουμινουρία. συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΧΝΝ^{89,90}.

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η συχνότερη κλινικά αναγνωρισμένη καρδιακή αρρυθμία. Αποτελεί βασικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας. Η επίπτωση σε ανθρώπους 60-65 ετών είναι κάτω του 1%, αλλά σε αυτούς άνω των 80 ετών είναι 8-10%. Σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για ΑΕΕ κατά 5 φορές και ευθύνεται για το 15% αυτών. Εκτός από την ηλικία, παράγοντες κινδύνου είναι το άρρεν φύλο, υποκείμενες καρδιακές παθήσεις (κυρίως καρδιακή ανεπάρκεια και βαλβιδοπάθειες), αρτηριακή υπέρταση και διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο. Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να έχουν αίσθημα παλμών, δύσπνοια, στηθάγχη, δυσφορία και μη ανοχή στην άσκηση. Η διάγνωση γίνεται είτε με το ηλεκτροκαρδιογράφημα ή με καταγραφή του καρδιακού ρυθμού για πάνω από 24 ώρες με ειδικό μηχανήμα. Ταξινομείται σε πρωτοδιαγνωσθείσα (εμφάνιση για πρώτη φορά, ανεξάρτητα από διάρκεια ή συμπτώματα), παροξυσμική (ανάταξη αυτόματη ή με παρέμβαση εντός 7 ημερών), επίμονη (διάρκεια άνωθεν των 7 ημερών, ανάταξη με φαρμακευτική ή άλλη παρέμβαση μετά από 7 ημέρες), μακροχρόνια επίμονη (διάρκεια άνωθεν των 12 μηνών, υιοθέτηση ελέγχου ρυθμού) και μόνιμη (αποδοχή αρρυθμίας από ασθενή και ιατρό, μη έλεγχος ρυθμού). Η θεραπεία περιλαμβάνει ρύθμιση της συχνότητας [β αποκλειστές, μη διυδροπυριδινικοί αναστολείς διαύλων ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη)], ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού (αντιαρρυθμικά φάρμακα) και πρόληψη της θρομβοεμβολής (αντιπηκτική αγωγή). Μη φαρμακευτικά μέτρα αποτελούν η βηματοδότηση, η σύγκλειση του ωτίου του αριστερού κόλπου και η επέμβαση κατάλυσης της κολπικής μαρμαρυγής^{91,92}.

1.1.5 Φαρμακευτική αγωγή καρδιαγγειακών παθήσεων

Οι στατίνες είναι η συχνότερη συνταγογραφούμενη αγωγή μείωσης των λιπιδίων για τη θεραπεία και την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου⁹³. Σε μετα-αναλύσεις έχει φανεί σχέση μεταξύ της μείωσης της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) και της μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου, ανεξάρτητα από την επιλογή του είδους της στατίνης, της δόσης και του βασικού κινδύνου⁹⁴. Σε συστηματική ανάλυση 80 μελετών με 51.099 συμμετέχοντες με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονταν σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης, η χρήση στατινών φάνηκε πως σχετίστηκε με μείωση της ολικής θνητότητας κατά 19%, της καρδιαγγειακής θνητότητας κατά 22% και των καρδιαγγειακών συμβάντων κατά 24%⁹⁵.

Η πρωτοπαθής υπέρταση έχει υψηλή επίπτωση στη Ευρώπη και είναι από τις πρώτες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας, παρά την ύπαρξη αρκετών φαρμακευτικών θεραπειών και τις συστάσεις αλλαγής τρόπου ζωής^{96,97}. Σε ασθενείς με ΧΝΝ και αρτηριακή υπέρταση ο στόχος είναι κάτω από 130/80 mmHg. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ΧΝΝ, σακχαρώδη διαβήτη και διαβητική νεφροπάθεια. Οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης, αγγιοτενσίνης, αλδοστερόνης δύνανται να μειώσουν την εξέλιξη της ΧΝΝ και να βελτιώσουν την καρδιαγγειακή έκβαση, αλλά συχνά γίνεται διακοπή τους σε εμφάνιση υπερκαλιαμίας⁹⁸.

Η αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αποτελεί τον κορμό της θεραπείας για τις αθηροθρομβωτικές νόσους, όπως η στεφανιαία νόσος και το ΑΕΕ⁹⁹. Στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και στους ασθενείς που διενεργείται διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση συνήθως συστήνεται διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη και μη αντιστρεπτό ανταγωνιστή του υποδοχέα της διφωσφορικής αδενοσίνης ή αδενοσινοδιφωσφορικού οξέος (Adenosine diphosphate, ADP) P2Y₁₂, όπως η κλοπιδογρέλη, η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη¹⁰⁰. Οι ισχυρότεροι ανταγωνιστές, δηλαδή η πρασουγρέλη και η τικαγρελόρη, συνήθως προτιμούνται έναντι της κλοπιδογρέλης σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου, βάσει των καλύτερων καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων, μολονότι του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας¹⁰¹. Στο ΑΕΕ, η μονή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με κλοπιδογρέλη συνήθως προτιμάται για την μακροπρόθεσμη δευτερογενή πρόληψη¹⁰². Παρόλα αυτά η αποτελεσματικότητα των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων περιορίζεται ορισμένες φορές από τη μεταβλητότητα στην απάντηση των ασθενών, κυρίως στην

κλοπιδογρέλη, που μερικώς δύνανται να αποδίδεται και σε γενετικές παραλλαγές⁹⁹. Επίσης, σε μία συστηματικά ανάλυση 50 μελετών με 27.139 συμμετέχοντες με ΧΝΝ βρέθηκε πως παρόλο που οι αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες ήταν αποτελεσματικοί στη μείωση του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά 13%, είχαν αβέβαια αποτελέσματα στην καρδιαγγειακή και ολική θνητότητα, καθώς και στον κίνδυνο ΑΕΕ. Ταυτόχρονα, η θεραπεία με τη συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων αύξησε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας κατά 33% και ελάσσονος αιμορραγίας κατά 49%. Σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο αγγειακών συμβάντων (ΧΝΝ σταδίου 1 και 2) η ζημία από την αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ίσως να υπερτερεί του οφέλους¹⁰³.

Η αντιπηκτική αγωγή περιλαμβάνει είτε φάρμακα παρεντερικά ή σε από του στόματος λήψη. Στα παρεντερικά αντιπηκτικά ανήκουν το fondaparinux (έμμεσος αναστολέας παράγοντα Χα) και οι ηπαρίνες (μη κλασματοποιημένη, μικρού μοριακού βάρους). Οι τελευταίες αναστέλλουν έμμεσα τους παράγοντες Χα και Ια και μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η βεμιπαρίνη, η δαλτεπαρίνη, η ενοξαπαρίνη, η τινζαπαρίνη η ναδροπαρίνη και άλλες¹⁰⁴. Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά ή ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη, φενπροκουμόνη) χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τη θεραπεία της θρομβοεμβολής⁹⁹. Οι ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είναι λιγότερο πιθανό να λάβουν θεραπεία επαναιμάτωσης και αντιθρομβωτική αγωγή, με αποτέλεσμα χειρότερη κλινική έκβαση και υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα. Επίσης, υπάρχει έλλειψη δεδομένων για την προφύλαξη από θρομβοεμβολικά επεισόδια σε ασθενείς με ΧΝΝ ή υπό αιμοκάθαρση, σχετικά με την αντιπηκτική αγωγή⁵⁰. Τα τελευταία χρόνια, έχει αυξηθεί η συνταγογράφηση και χρήση των άμεσων δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών [δαβιγατράνη (αναστολέας θρομβίνης), απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη (άμεσοι αναστολείς παράγοντα Χα)]¹⁰⁵.

Λόγω της μεγάλης πιθανότητας εμφάνισης ΑΕΕ στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, έχουν αναπτυχθεί εργαλεία υπολογισμού αυτού του κινδύνου. Πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο είναι το CHA₂DS₂-VASc score, όπου οι ασθενείς λαμβάνουν 1 ή 2 βαθμούς σε κάθε στοιχείο που το αποτελεί, με μέγιστο τους 9 βαθμούς. Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η αρτηριακή υπέρταση (140/90 mmHg ή λήψη αγωγής), η ηλικία (2 βαθμοί σε πάνω από 75 ετών, 1 βαθμός εάν 65-74 ετών), ο σακχαρώδης διαβήτης, το προηγούμενο ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή θρομβοεμβολή (2 βαθμοί), η αγγειακή νόσος (έμφραγμα μυοκαρδίου, περιφερική αορτική νόσος) και το φύλο (1

βαθμός εάν θήλυ φύλο). Οι ασθενείς κατατάσσονται σε χαμηλού (0 βαθμοί για άνδρες, 1 βαθμός για γυναίκες), ενδιάμεσου (1 βαθμός για άνδρες) ή υψηλού κινδύνου (πάνω από 2 βαθμοί) για πρόβλεψη ετησίου κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ (0,2-12,2%). Στους τελευταίους συστήνεται η χρήση αντιπηκτικής αγωγής από του στόματος, ενώ στους ενδιάμεσου κινδύνου θα πρέπει να εκτιμάται ως πιθανή αγωγή¹⁰⁶. Στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έχουν αναπτυχθεί συστήματα βαθμολόγησης και πρόβλεψης του αιμορραγικού κινδύνου (κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας) από τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής. Από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι το HEMORR₂HAGES (ηπατική ή νεφρική βλάβη, χρήση αλκοόλ, κακοήθεια, μεγάλη ηλικία, μειωμένος αριθμός ή λειτουργία αιμοπεταλίων, παρελθούσα αιμορραγία, υπέρταση, αναιμία, γενετικοί παράγοντες, κίνδυνος πτώσης, ΑΕΕ) και το HAS-BLED score. Στο τελευταίο καταγράφεται η αρρυθμιστή αρτηριακή πίεση, συστολική αρτηριακή πίεση πάνω από 160 mmHg, η νεφρική νόσος (διάλυση, κρεατινίνη πάνω από 2,26 mg/dl), η ηπατική νόσος (κίρρωση, χολερυθρίνη 2 φορές πάνω από το φυσιολογικό, τρανσαμινάσες 3 φορές πάνω από το φυσιολογικό), ιστορικό ΑΕΕ, προηγούμενη αιμορραγία ή προδιάθεση για αιμορραγία, ηλικία άνω των 65 ετών, αρρυθμιστο INR (International Normalized Ratio, διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο), αγωγή που προδιαθέτει σε αιμορραγία (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα), χρήση αλκοόλ (πάνω από 8 εβδομαδιαίως). Κάθε συστατικό του δείκτη λαμβάνει από ένα βαθμό, με μέγιστο τους 9. Ταξινομείται σε χαμηλό (0 βαθμούς), ενδιάμεσο (1 ή 2 βαθμούς) και υψηλό (πάνω από 3 βαθμούς) κίνδυνο για αιμορραγία. Η χρήση του δεν αποσκοπεί στη μη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, αλλά στην προσπάθεια μείωσης του κινδύνου αιμορραγίας με κατάλληλα μέτρα¹⁰⁷.

1.2 Καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό αιμοκάθαρση

Η συχνότητα της στεφανιαίας νόσου, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, της εγκεφαλοαγγειακής νόσου και της περιφερικής αρτηριακής νόσου στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση κυμαίνεται από 20-30% στην Ιαπωνία και την Ευρώπη και περίπου 50% στις ΗΠΑ. Η επίπτωση είναι συχνή λόγω παρουσίας των κλασικών παραγόντων κινδύνου (όπως σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) και μη κλασικών (φλεγμονή, ΧΝΝΤΣ, διάρκεια αιμοκάθαρσης, διαταραχή στο μεταβολισμό ασβεστίου φωσφόρου, επασβέστωση αγγείων και

βαλβίδων, δυσλειτουργία αγγειακής προσπέλασης)¹⁰⁸. Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς παράγοντας που σχετίζεται με αύξηση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών συμβάντων είναι και η σαρκοπενία. Ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος και η απώλεια μυϊκής μάζας σχετίζονται με την πρωτεϊνο-ενεργειακή απώλεια, που είναι συχνή σε ΧΝΝΤΣ και σε αυτό συμβάλλει η αύξηση των ουραιμικών τοξινών. Η σαρκοπενία προκαλεί μια χρόνια χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή με τη συμμετοχή του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) και της ιντερλευκίνης 6. Η σαρκοπενία σε μελέτες σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση, η οποία είναι παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές νόσους και συμβάντα^{109,110}.

Η αγγειακή επασβέστωση είναι συχνή σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό αιμοκάθαρση και σχετίζεται με αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Παράγοντας που συμβάλλει σε αυτό είναι τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου στον ορό (λόγω μειωμένης του αποβολής από τους νεφρούς). Ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) συμβάλλει στην αποβολή του φωσφόρου μέσω της ούρησης. Σημαντικό ρόλο για τη λειτουργία του έχει η διαμεμβρανική πρωτεΐνη συνυποδοχέας κλωθώ. Όμως, η αύξηση του FGF23 έχει βρεθεί σε μελέτες πως σχετίζεται με υπετροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, καρδιακή ίνωση και υπέρταση¹¹¹. Σε υπερφωσφαταιμία παρατηρείται είσοδος του συγκεκριμένου στοιχείου στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, απόπτωση αυτών, μετατροπή αυτών σε οστεοκύτταρα και χονδροκύτταρα και, λόγω της αύξησης του γινομένου ασβεστίου και φωσφόρου, δημιουργία κρυστάλλων απατίτη¹¹². Προκαλείται αύξηση της εναπόθεσης αλάτων ασβεστίου στον έσω και μέσο χιτώνα των αγγείων καθώς και στις βαλβίδες. Η επασβέστωση του έσω χιτώνα των αγγείων συμβάλλει στην ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής πλάκας ή στην ρήξη της, που είναι ισχυρός προβλεπτικός παράγοντας καρδιαγγειακών συμβάντων. Επιπροσθέτως, η επασβέστωση του μέσου χιτώνα έχει ως αποτέλεσμα σκλήρυνση του αγγείου, αύξηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity), υπετροφία της αριστερής κοιλίας και καρδιακή ανεπάρκεια. Η επασβέστωση των βαλβίδων προκαλεί στένωση αυτών, ανάπτυξη υπετροφίας της καρδιάς, καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Όλες αυτές οι μορφές επασβέστωσης συμβάλλουν στην αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας¹¹³.

Παράγοντες που συμβάλλουν σε μη καλή λειτουργία της αγγειακής προσπέλασης είναι το θήλυ φύλο, η μεγάλη ηλικία, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος, η στεφανιαία νόσος, η περιφερική αρτηριακή νόσος, οι ανατομικές

ανωμαλίες των αγγείων, η υπερπηκτική κατάσταση, η αφροαμερικανική φυλή, η υποογκαιμία και η υπόταση. Η δυσλειτουργία της αγγειακής προσπέλασης προκαλεί χαμηλή ροή αίματος τοπικά. Αυτή η χαμηλή ροή προκαλεί ανεπαρκή αιμοκάθαρση, το οποίο σχετίζεται με αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας¹¹⁴. Στο σημείο εμφύτευσης των συνθετικών προσπελάσεων (κεντρικός φλεβικός καθετήρας, μόσχευμα) δύναται να παρατηρηθεί παραγωγή κυτταροκινών από μακροφάγα τοπικά. Επίσης, σε ασθενείς με δυσλειτουργία της προσπέλασης ανευρίσκεται συχνά υποαλβουμιναιμία, υποθρεψία και μικροφλεγμονή. Η μικροφλεγμονή των συνθετικών μερών προκαλείται από τη χρόνια μικροβιακή αποίκιση της βιομεμβράνης (biofilm) του εσωτερικού μέρους των συνθετικών προσπελάσεων. Αυτό έχει συσχετιστεί με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και μείωση της επιβίωσης. Η παρουσία αγγειακής προσπέλασης από συνθετικά υλικά σχετίζεται με 30% ή και περισσότερο αύξηση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (C reactive protein, CRP). Η αύξηση της CRP εμπλέκεται στην έναρξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης στην ουραιμία και στη μεταγενέστερη εμφάνιση μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων¹⁰⁸.

Η στεφανιαία νόσος και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι συχνά σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ. Η επίπτωσή τους παραμένει υψηλή συγκριτικά με τον φυσιολογικό πληθυσμό, με αυξημένη νοσηρότητα και οικονομικό κόστος. Συχνά οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν την τυπική κλινική εικόνα, ενώ εκτός από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου έχουν και τους μη κλασικούς που έχουν προαναφερθεί. Στην εμφάνιση του εμφράγματος συμβάλλει και η μείωση της ροής του αίματος στο μυοκάρδιο κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, όπως επίσης και οι αιμοδυναμικές διακυμάνσεις. Σε ορισμένες μελέτες ο βαθμός επίπτωσης του είναι έως 9,71 ανά 1000 ασθενοέτη ($p=0,01$), κυρίως 4 έτη μετά την έναρξη της θεραπείας ($p=0,04$)¹¹⁵. Παράγοντας που προκαλεί το έμφραγμα σε αυτό τον πληθυσμό είναι η επασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών, στα πλαίσια της αγγειακής επασβέστωσης που συμβαίνει στους αιμοκαθαιρόμενους. Σε στεφανιογραφίες δύναται να βρεθεί βλάβη έως και στο 50% των περιπτώσεων και συχνά αφορούν 2 έως 3 αγγεία της καρδιάς⁵. Στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση για τη διάγνωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου αξιολογείται, σχετικά με την TnT-hs, κυρίως η αύξηση κατά 20% 6 έως 9 ώρες μετά από την εμφάνιση των συμπτωμάτων ή η σύγκριση της με προηγούμενες τιμές¹¹⁶.

Η καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται συχνά στους ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό αιμοκάθαρση λόγω παραγόντων κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση, επακόλουθη

υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, κολπική μαρμαρυγή, χρόνια φλεγμονή, χρόνια αιμοδυναμική υπερφόρτωση με υγρά, υπερυδάτωση, αναιμία και αρτηριοφλεβική επικοινωνία fistula (λόγω της αύξησης του προφορτίου και της καρδιακής παροχής). Επίσης, συμβάλλει και η υπερφωσφαταιμία που σχετίζεται με τη διαστολική δυσλειτουργία. Ταυτόχρονα, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης, που προκαλείται από την αλδοστερόνη, συμβάλλει στην ίνωση του μυοκαρδίου κυρίως λόγω απελευθέρωσης του μεταμορφωτικού αυξητικού παράγοντα β (Transforming growth factor beta (TGF- β))¹¹⁷. Η επίπτωσή της σε ορισμένες μελέτες παρατηρείται αρκετά αυξημένη, έως και 44% (10% με διατηρημένο LVEF, 13% με ελαττωμένο και 21% απροσδιόριστο). Κρίνεται σκόπιμος ο συχνός έλεγχος των ασθενών αυτών με ακτινογραφία θώρακος, ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπέρηχο καρδιάς, για πιθανή ανίχνευση αλλαγών στην καρδιά ή αρρυθμιών. Η θεραπεία είναι κοινή με αυτή των ασθενών εκτός αιμοκάθαρσης. Περιλαμβάνει, όμως, και επιπρόσθετα μέτρα, όπως διόρθωση της έλλειψης σιδήρου και της αναιμίας (με χορήγηση σιδήρου και παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης), διόρθωση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (με σινακαλσέτη), επαρκή πρόσληψη πρωτεϊνών, αμινοξέων και βιταμινών και αύξηση του αριθμού των συνεδριών αιμοκάθαρσης. Το τελευταίο σχετίζεται με μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο και νοσηλείες (λόγω μείωσης της υπερφόρτωσης με υγρά)¹¹⁸.

Οι ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό αιμοκάθαρση έχουν αυξημένο κίνδυνο για ισχαιμικό ΑΕΕ συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, με κύριο παράγοντα κινδύνου την κολπική μαρμαρυγή. Επίσης, η χρόνια φλεγμονή και η χορήγηση των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για ΑΕΕ. Το τελευταίο στοιχείο είναι υπό μελέτη και παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία, σακχαρώδη διαβήτη και ΧΝΝ. Επιπρόσθετα, λόγω αιμοδυναμικών αλλαγών στην αιμοκάθαρση, όπως ενδοδιαλυτική υπέρταση ή υπόταση, επανειλημμένων αλλαγών της αρτηριακής πίεσης και της ροής του αίματος στα εσωτερικά όργανα (και στην εγκεφαλική κυκλοφορία) υπάρχει υψηλότερη τάση για αιμορραγία. Το περιβάλλον της περιτοναϊκής κάθαρσης σχετίζεται με 16% χαμηλότερο κίνδυνο για αιμορραγικό ΑΕΕ συγκριτικά με αυτό της αιμοκάθαρσης, αλλά ο κίνδυνος για ΑΕΕ οποιουδήποτε τύπου δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή. Υπάρχει και αυξημένη θνητότητα μετά από ΑΕΕ στον συγκεκριμένο πληθυσμό¹¹⁹. Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής είναι η ιδανική θεραπεία στους ασθενείς με ΑΕΕ. Όμως, στη ΧΝΝΤΣ υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένης της ενδοκρανιακής, του

γαστρεντερικού συστήματος και αυτής των αγγειακών προσπελάσεων. Σύμφωνα με οδηγίες της AHA και του ACC, συστήνεται η έναρξη αντιπηκτικής αγωγής σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με CHA₂DS₂-VASc score πάνω ή ίσο από 2. Στην κλινική πράξη, ένα μικρό ποσοστό (15-40%) αυτών λαμβάνει θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Επίσης, η πλειοψηφία όσων τα λαμβάνουν συχνά είναι εκτός θεραπευτικού στόχου με φτωχή συμμόρφωση (περίπου 30% στο πρώτο έτος). Ταυτόχρονα, δεν υπάρχουν δεδομένα από μεγάλες μελέτες για τη χρήση των άμεσων δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών¹²⁰.

Η περιφερική αρτηριακή νόσος στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, συμβαίνει κυρίως λόγω επασβέστωσης των αρτηριών των κάτω άκρων. Εκτιμάται πως προσβάλλει 15-23% των ασθενών, όταν ορίζεται βάσει των συμπτωμάτων και του ιστορικού, και το 16,6-38,3% αυτών, όταν ορίζεται από το κνημοβραχιόνιο δείκτη κάτω από 0,9. Οι προβλεπτικοί παράγοντες εμφάνισης είναι η προχωρημένη ηλικία, το άρρεν φύλο, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η στεφανιαία νόσος, τα πολλά έτη σε αιμοκάθαρση, η υποθρεψία, η αυξημένη διαστολική πίεση προ συνεδρίας, η αυξημένη παραθορμόνη ορού, ο υψηλός φωσφόρος ορού, η αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, η αμφιβληστροειδοπάθεια και η περιφερική νευροπάθεια¹²¹. Το 70% αυτών των ασθενών πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη. Η πρόγνωση των αιμοκαθαιρόμενων που έχουν υποστεί ακρωτηριασμό του κάτω άκρου είναι εξαιρετικά δυσμενής, με την ετήσια θνητότητα να φτάνει έως 50%. Οι συχνότερες αιτίες θανάτου σε αυτούς τους ασθενείς είναι καρδιο-εγκεφαλοαγγειακές διαταραχές, υποθρεψία και οι λοιμώξεις στις περιοχές των νεκρωτικών ελκών, ενώ συχνά συνυπάρχει με τη στεφανιαία νόσο. Η χορήγηση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής βελτιώνει, όπως παρατηρείται σε αρκετές μελέτες, την περιφερική μικροκυκλοφοριακή διαταραχή. Ωστόσο υπάρχει διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στη ΧΝΝΤΣ⁵.

Στους ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό αιμοκάθαρση, υπάρχουν λίγα στοιχεία σχετικά με τη συχνότητα της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Υπολογίζεται πως είναι περίπου 7,3 ανά 1000 ασθενοέτη. Επίσης, μπορεί να εμφανίσουν και θρόμβωση της αγγειακής προσπέλασης. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η κολπική μαρμαρυγή, η αρτηριακή υπέρταση, η προχωρημένη ηλικία, η ακινησία και η ευπάθεια¹²². Οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες όταν εισάγονται καταλήγουν στην άνω κοίλη φλέβα. Παρατηρείται συσχέτιση αυτών με θρόμβωσή τους, σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας, βακτηριαιμία και πνευμονική εμβολή. Επίσης, σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

υπάρχουν μειωμένα επίπεδα στο πλάσμα ενδογενών αντιπηκτικών, όπως η πρωτεΐνη C και S και η αντιθρομβίνη III. Ταυτόχρονα, η θνητότητα από πνευμονική εμβολή είναι υψηλότερη σε αυτόν τον πληθυσμό¹²³.

Στους ασθενείς με ΧΝΝΤΣ παρατηρείται 15 φορές υψηλότερη καρδιαγγειακή θνητότητα σχετικά με τον γενικό πληθυσμό¹²⁴. Στις ΗΠΑ, οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, όντας υπεύθυνος για το 29% των περιστατικών θανάτου. Συσχετίζεται με το ουραιμικό περιβάλλον, την επαναλαμβανόμενη έκθεση σε αλλαγές υγρών και ηλεκτρολυτών και την υποκείμενη καρδιαγγειακή παθολογία των ασθενών. Σε επιδημιολογικές μελέτες παρατηρήθηκε πως συμβαίνει πιο συχνά στην πρώτη αιμοκάθαρση μετά από το μεγάλο μεσοδιαλυτικό διάστημα (π.χ. τη Δευτέρα σε αυτούς που αιμοκαθαίρονται Δευτέρα, Τετάρτη, Παρασκευή). Άλλοι παράγοντες που φαίνεται πως συμβάλλουν στην εμφάνισή του είναι η αυξημένη πρόσληψη βάρους μεταξύ των συνεδριών, η μεγάλη απώλεια υγρών κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, η αλκάλωση από την υψηλή συγκέντρωση των διττανθρακικών στο διάλυμα της αιμοκάθαρσης και η χαμηλή συγκέντρωση καλίου και ασβεστίου στο διάλυμα της αιμοκάθαρσης^{125,126}.

Ενώ στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 2 ο κίνδυνος εμφάνισης και επίπτωσης της κολπικής μαρμαρυγής είναι 6%, στη ΧΝΝΤΣ υπό αιμοκάθαρση δύναται να ξεπεράσει το 25%. Η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για συστηματικά εμβολικά συμβάντα, θνητότητα, μειωμένη νεφρική λειτουργία και πρωτεинуρία. Στους ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό αιμοκάθαρση, ο σχετικός κίνδυνος ΑΕΕ είναι 3 φορές υψηλότερος σε παρουσία κολπικής μαρμαρυγής συγκριτικά με την μη εμφάνιση αυτής⁵⁰. Επίσης, σε μελέτη έχει παρατηρηθεί πως σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή το υψηλό CHA₂DS₂-VASc score έχει συσχετισθεί με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΝΝ και ΧΝΝΤΣ¹²⁷. Αν και τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ΧΝΝ, βάσει κατευθυντήριων οδηγιών, δεν ισχύει το ίδιο για τους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Τα τελευταία χρόνια έχει ξεκινήσει η σποραδική χρήση τους στον συγκεκριμένο πληθυσμό, κατόπιν ενημέρωσης και συζήτησης με τους ασθενείς. Οι ασθενείς με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο, όπως είναι οι αιμοκαθαιρόμενοι, έχουν και αυτοί όφελος από τη χρήση αντιπηκτικής αγωγής⁵⁰. Σε μελέτη με 132 ασθενείς σε αιμοκάθαρση, έγινε σύγκριση των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ και της ριβαροξαμπάνης. Η χορήγηση μειωμένης δόσης της ριβαροξαμπάνης μείωσε σημαντικά τα θανατηφόρα

και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάντα και τις μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές συγκριτικά με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K¹²⁸.

Ειδικό μέρος (κλινική μελέτη)

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Στόχος μελέτης

Στόχος της συγκεκριμένης μελέτης είναι η καταγραφή των καρδιαγγειακών συμβάντων (συμπεριλαμβανομένων και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων) σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και η πιθανή συσχέτιση τους με παράγοντες κινδύνου εμφάνισης αυτών, καθώς και η καταγραφή της αντιθρομβωτικής αγωγής που λαμβάνουν οι ασθενείς.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών

Κριτήρια ένταξης των ασθενών στη μελέτη είναι η ηλικία άνω των 18 ετών, η διενέργεια αιμοκάθαρσης και η παρουσία ΧΝΝΤΣ. Κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών είναι η αλλαγή μεθόδου εξωνεφρικής κάθαρσης (περιτοναϊκή κάθαρση ή μεταμόσχευση), η διακοπή της μεθόδου (δηλαδή άρνηση συνέχισης συνεδριών αιμοκάθαρσης), η απένταξη ασθενών (λόγω οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), η αποχώρηση ασθενούς προς άλλη μονάδα χρόνιας αιμοκάθαρσης ή μονάδα τεχνητού νεφρού ή αντιστοίχως η διενέργεια της μεθόδου σε άλλο κέντρο προηγουμένως. Οι άνωθεν ασθενείς αποκλείστηκαν γιατί δεν είναι γνωστή η έκβαση τους σχετικά με την επιβίωση και τα καρδιαγγειακά συμβάντα. Επιπρόσθετα, κριτήριο μη ένταξης είναι η διενέργεια αιμοκάθαρσης για χρονικό διάστημα μικρότερο των ενενήντα ημερών, απαραίτητος χρόνος για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και ΧΝΝ²⁸⁻³⁰.

2.3 Μεθοδολογία μελέτης και εξαγωγής δεδομένων

Η παρούσα μελέτη είναι μια επιδημιολογική έρευνα παρατήρησης. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν από μία ιδιωτική μονάδα χρόνιας αιμοκάθαρσης στη Θεσσαλονίκη, έχοντας ληφθεί η έγκριση σχετικά με την προστασία προσωπικών δεδομένων από το αντίστοιχο τμήμα. Στο δείγμα των ασθενών περιλαμβάνονται όσοι υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση από 01/02/2010 έως και 31/01/2021. Έγινε καταγραφή δημογραφικών στοιχείων, χαρακτηριστικών αιμοκάθαρσης,

καρδιαγγειακών συμβάντων, συννοσηρότητας, εργαστηριακών παραμέτρων καθώς και φαρμακευτικής αγωγής.

Τα κύρια δημογραφικά στοιχεία ήταν το φύλο, η εθνικότητα, η ηλικία (σε έτη), η ηλικία θανάτου (σε έτη), το βάρος σώματος (σε χιλιόγραμμα), το ύψος (σε μέτρα), ο δείκτης μάζας σώματος ($\Delta\text{ΜΣ}$, βάρος διά ύψος^2 , σε kg/m^2) και η αιτία θανάτου [καρδιαγγειακή (καρδιακή ανακοπή, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ, οξύ πνευμονικό οίδημα, ρήξη ανευρύσματος, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή) ή άλλη (λοιμώδη, σηψαιμία, καρκίνος, χειρουργική, καχεξία, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, άνοια, άλλη, άγνωστη)]. Βάσει του $\Delta\text{ΜΣ}$, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε ελλιποβαρείς (κάτω από $18,5 \text{ kg/m}^2$), φυσιολογικού βάρους ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$), υπέρβαρος ή προ-παχυσαρκία ($25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$), παχυσαρκία τύπου Ι ($30 - 34,9 \text{ kg/m}^2$), παχυσαρκία τύπου ΙΙ ($35 - 39,9 \text{ kg/m}^2$) και παχυσαρκία τύπου ΙΙΙ (πάνω από 40 kg/m^2)^{129,130}. Χαρακτηριστικά αιμοκάθαρσης ήταν η ηλικία έναρξης αιμοκάθαρσης (σε έτη), το χρονικό διάστημα αιμοκάθαρσης (σε μήνες), το πρωτοπαθές αίτιο ΧΝΝΤΣ (σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, σπειραματονεφρίτιδες ή αγγειίτιδες, πολυκυστική νόσος των νεφρών, αποφρακτικό αίτιο, καρδιονεφρικό σύνδρομο, καρκίνος, άγνωστο), το είδος της αιμοκάθαρσης (κλασική ή online αιμοδιαδιήθηση), η αγγειακή προσπέλαση (αρτηριοφλεβική επικοινωνία ή fistula, αρτηριοφλεβικό μόσχευμα, κεντρικός φλεβικός καθετήρας), η θρόμβωση αυτής και η διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης (σε ώρες).

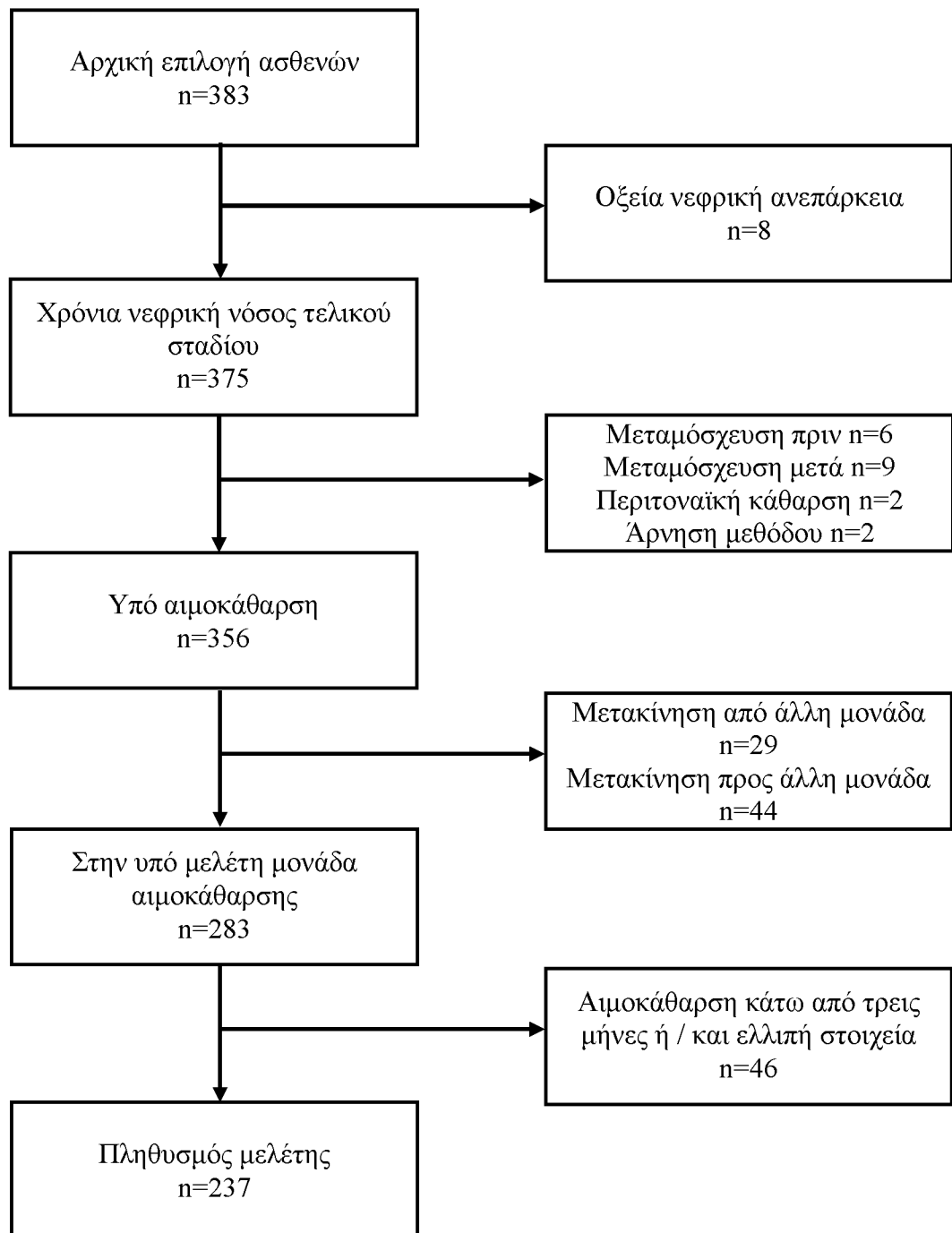
Στα καρδιαγγειακά συμβάντα συμπεριλήφθηκαν η στεφανιαία νόσος, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι επεμβάσεις επαναιμάτωσης στεφανιαίων αγγείων (διαδερμική αγγειοπλαστική, αορτοστεφανιαία παράκαμψη), το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η καρδιακή ανεπάρκεια, η περιφερική αρτηριακή νόσος, η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος και η θνητότητα σχετιζόμενη με αυτά. Επίσης, προσδιορίστηκε αν συνέβησαν τα συμβάντα πριν ή μετά την ένταξη στην αιμοκάθαρση. Στα ΑΕΕ καταγράφηκε η παρουσία επιπλοκών ή νευρολογικού υπολείμματος (δυσκολία σε βάδιση ή ομιλία, διαταραχή σε ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες, επιληπτική κρίση, ημιπληγία). Στην καρδιακή ανεπάρκεια σημειώθηκε το LVEF (μέθοδος Simpson's Biplane) με διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς, το είδος της (ελαττωμένο, ενδιάμεσο ή διατηρημένο LVEF) και η ταξινόμηση βάσει της NYHA^{70,71}. Στην αρτηριακή νόσο των κάτω μελών σημειώθηκε η ταξινόμηση κατά Fontaine (ασυμπτωματική, διαλείπουσα χωλότητα, άλγος ηρεμίας, νέκρωση ή έλκος ή γάγγραινα). Στην περιφερική αρτηριακή νόσο διευκρινίστηκε το είδος

αντιμετώπισης αυτής (συντηρητική, αγγειοπλαστική ή αγγειακή παράκαμψη, ακρωτηριασμός)⁸¹. Επίσης, σημειώθηκε η παρουσία βηματοδότη, απινιδωτή, βιολογικής ή μηχανικής βαλβίδας, η κολπική μαρμαρυγή, το είδος αυτής (παροξυσμική, επίμονη και μακροχρόνια επίμονη, μόνιμη^{91,92}) και υπολογίστηκε το CHA₂DS₂-VASc και το HAS-BLED score.

Στοιχεία συννοσηρότητας που καταγράφηκαν ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης, ο τρόπος ρύθμισης αυτού (δίαιτα, δισκία, ινσουλίνη), η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο καρκίνος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ο υποθυρεοειδισμός και ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός. Συμπληρωματικά στοιχεία ήταν το κάπνισμα και η λήψη αλκοόλ. Οι εργαστηριακές παράμετροι καταγράφηκαν στις πρώτες συνεδρίες αιμοκάθαρσης, με εξαίρεση την λιποπρωτεΐνη α [(lipoprotein (a), Lp (a)], που μετρήθηκε σε όσους ασθενείς ήταν παρόντες το 2020. Αυτές ήταν η ολική χοληστερόλη ορού (σε mg/dl, μέθοδος ενζυμική χρωματομετρική), η λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη ορού (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C, σε mg/dl, μέθοδος ομοιογενής ενζυμική, χρωματομετρική), η LDL-C ορού (σε mg/dl, μέθοδος χρωματομετρική), τα τριγλυκερίδια ορού (σε mg/dl, μέθοδος ενζυμική χρωματομετρική), η Lp (a) (σε nmol/l, μέθοδος ανοσοθολοσιμετρική) και η τροπονίνη T υψηλής ευαισθησίας (troponin T high sensitivity, TnT-hs, σε ng/l, μέθοδος ηλεκτροχημειοφωταύγεια, ECLIA). Τέλος, καταγράφηκε η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη, τριφλουζάλη, κλοπιδογρέλη, τικαγρελόρη, διπυριδαμόλη), η αντιπηκτική αγωγή [ασενοκουμαρόλη, μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (βεμιπαρίνη, τινζαπαρίνη, ενοξαπαρίνη, ναδροπαρίνη), fondaparinux] και η αντιαρρυθμική ή άλλη σχετική αγωγή (αμιωδαρόνη, β αποκλειστές, διλτιαζέμη) καθώς και η ένδειξη λήψης κάθε φαρμακευτικού σκευάσματος.

Οι αρχικοί ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν 383. Αποκλείστηκαν 9 ασθενείς γιατί μεταμοσχεύτηκαν το χρονικό διάστημα της μελέτης και 6 οι οποίοι είχαν λάβει νεφρικό μόσχευμα πριν την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Οι ασθενείς που άλλαξαν μέθοδο, συγκεκριμένα σε περιτοναϊκή κάθαρση, ήταν 2. Ο αριθμός αυτών που απεντάχθηκαν λόγω οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ήταν 8, ενώ 8 αρνήθηκαν τη θεραπεία μετά την έναρξή της. Οι ασθενείς που ήρθαν από άλλες μονάδες αιμοκάθαρσης της Θεσσαλονίκης, της Χαλκιδικής και της Πέλλας ήταν 29. Αντίστοιχα, αποχώρησαν προς άλλες μονάδες 44 ασθενείς. Συγκεκριμένα προς μονάδες της Θεσσαλονίκης ήταν 27, της Χαλκιδικής 7, των Σερρών 3, της Πέλλης 2

και από 1 σε Κιλκίς, Ημαθία, Κρήτη, Κύπρο και Αλβανία. Τέλος, αποκλείστηκαν 46 ασθενείς είτε γιατί υποβάλλονταν στη συγκεκριμένη μέθοδο για διάστημα μικρότερο των 3 μηνών ή γιατί υπήρχαν ελλιπή στοιχεία καταγραφής. Τα παραπάνω απεικονίζονται και στο παρακάτω διάγραμμα ροής και επιλογής ασθενών.



Σχήμα 2-1 Διάγραμμα επιλογής ασθενών μελέτης

2.4 Ορισμοί εργασίας, μελέτης

Καρδιαγγειακό συμβάν: Σύνθετο καταληκτικό σημείο μελετών για καρδιαγγειακά νοσήματα. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε ο ευρύς ορισμός που περιλαμβάνει στεφανιαία νόσο, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, περιφερική αρτηριακή νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, θνητότητα σχετιζόμενη με καρδιαγγειακά νοσήματα^{38,56-62}.

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο: Οξύ επεισόδιο τοπικής δυσλειτουργίας του εγκεφάλου, του αμφιβληστροειδή χιτώνα ή της σπονδυλικής στήλης, που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες ή οποιασδήποτε διάρκειας, εάν απεικονιστικά (αξονική ή μαγνητική τομογραφία) ή με αυτοψία, φανεί εστιακή απόφραξη ή αιμορραγία που σχετίζονται με τα συμπτώματα⁷⁵.

Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου: Παρουσία διαταραχών της νεφρικής δομής ή λειτουργίας για χρονικό διάστημα άνω των 3 μηνών με ρυθμό σπειραματικής διήθησης κάτω από 15 ml/min/1,73 m² με παρουσία συμπτωματικής ουραιμίας ή και ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση^{28-30,39}.

Αιμοκάθαρση: Διαδικασία εξωνεφρικής κάθαρσης και υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (απομάκρυνση ουραιμικών τοξινών) με τη χρήση ειδικού μηχανήματος, φίλτρου και διαλύματος⁴⁸.

Στεφανιαία νόσος: Πάθηση που προκαλείται από στένωση ή απόφραξη (ή και άλλη βλάβη) των στεφανιαίων αρτηριών¹³¹.

Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου: Σύμφωνα με την ESC, ορίζεται όταν υπάρχει υποψία μυοκαρδιακής βλάβης (αύξηση της καρδιακής τροπονίνης τουλάχιστον 1 τιμή άνωθεν της 99^{ης} εκατοστιαίας θέσης του πιο υψηλού σημείου αναφοράς) με νέκρωση σε κλινικό υπόβαθρο μυοκαρδιακής ισχαιμίας¹⁰⁰.

Καρδιακή ανεπάρκεια: Η μη ικανότητα της καρδιάς να αντλεί το αίμα προς το υπόλοιπο σώμα σε ρυθμό ανάλογο με τις ανάγκες του, ή η πραγματοποίηση με κόστος τις υψηλές πιέσεις πλήρωσης. Ορίστηκε ως καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο LVEF όταν αυτό ήταν κάτω από 40%, ενδιάμεσο όταν ήταν 40-50% και διατηρημένο όταν ήταν πάνω του 50%⁷⁰. Σύμφωνα με τη λειτουργική ταξινόμηση της NYHA, στην κλάση I δεν υπάρχει περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας, στην κλάση II και III υπάρχει ήπιος και σημαντικός περιορισμός αντίστοιχα και στην κλάση IV εμφάνιση συμπτωμάτων στην ηρεμία⁷¹.

Περιφερική αρτηριακή νόσος: Σύμφωνα με την ESC και την ESVS, ορίζονται όλες οι αρτηριακές παθήσεις, πλην των στεφανιαίων και ενδοκρανίων αρτηριών και της αορτής⁷⁹. Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Fontaine για την αρτηριακή νόσο των κάτω μελών: στάδιο 1 είναι η ασυμπτωματική νόσος ή χωρίς ειδικά συμπτώματα, στάδιο 2 η διαλείπουσα χωλότητα, στάδιο 3 το άλγος ηρεμίας και στάδιο 4 η παρουσία νέκρωσης, έλκους ή γάγγραινας των άκρων⁸¹.

Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος: Η εμφάνιση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή της πνευμονικής εμβολής^{83,84}.

Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος: Ο ανεξήγητος θάνατος που δεν αποδίδεται σε εξωκαρδιακά αίτια, συνήθως 1 ώρα από την εμφάνιση των συμπτωμάτων (ή εντός 24 ωρών από την τελευταία φορά που ήταν κάποιος σε καλή υγεία, σε περίπτωση απουσίας μάρτυρα)⁸⁵. Ως καρδιαγγειακή αιτία θανάτου ορίστηκε ο θάνατος ο οφειλόμενος σε καρδιαγγειακά νοσήματα, βάσει των στοιχείων που αποστέλλονται στην Υπηρεσία Συντονισμού και Ελέγχου προγράμματος τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΥΣΕ).

Κολπική μαρμαρυγή: Σύμφωνα με την ESC, ορίζεται η υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία με ασυντόνιστη κολπική ηλεκτρική ενεργοποίηση και συνεπώς μη αποτελεσματική συστολή του κόλπου. Τα χαρακτηριστικά στο ηλεκτροκαρδιογράφημα περιλαμβάνουν: ακανόνιστα διαστήματα R-R (όταν η κολποκοιλιακή αγωγή δεν είναι επηρεασμένη), απουσία επαναλαμβανομένων διακριτών κυμάτων P και ακανόνιστη ενεργοποίηση του κόλπου¹³². Ταξινομείται σε πρωτοδιαγνωσθείσα (εμφάνιση για πρώτη φορά, ανεξάρτητα από διάρκεια ή συμπτώματα), παροξυσμική (ανάταξη αυτόματη ή με παρέμβαση εντός 7 ημερών), επίμονη (διάρκεια άνωθεν των 7 ημερών, ανάταξη με φαρμακευτική ή άλλη παρέμβαση μετά από 7 ημέρες), μακροχρόνια επίμονη (διάρκεια άνωθεν των 12 μηνών, υιοθέτηση ελέγχου ρυθμού) και μόνιμη (αποδοχή αρρυθμίας από ασθενή και ιατρό, μη έλεγχος ρυθμού)^{91,92}.

CHA₂DS₂-VASc score: Εργαλείο υπολογισμού κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Κριτήρια είναι (1 βαθμός έκαστο, εκτός όπου αναφέρεται): συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση (140/90 mmHg ή λήψη αγωγής), ηλικία (2 βαθμοί σε πάνω από 75 ετών, 1 βαθμός εάν 65-74 ετών), σακχαρώδης διαβήτης, προηγούμενο ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή θρομβοεμβολή (2 βαθμοί), αγγειακή νόσος (έμφραγμα μυοκαρδίου, περιφερική αορτική νόσος) και θήλυ φύλο. Κατάταξη σε χαμηλού (0 βαθμοί για άνδρες, 1

βαθμός για γυναίκες), ενδιάμεσου (1 βαθμός για άνδρες) ή υψηλού κινδύνου (πάνω από 2 βαθμοί)¹⁰⁶.

HAS-BLED score: Εργαλείο υπολογισμού και εκτίμησης οφέλους και κινδύνου μείζονος αιμορραγίας από χρήση αντιπηκτικής αγωγής στην κοιλιακή μαρμαρυγή. Κριτήρια είναι (1 βαθμός έκαστο): αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση, συστολική αρτηριακή πίεση πάνω από 160 mmHg, νεφρική νόσος (διάλυση, κρεατινίνη πάνω από 2,26 mg/dl), ηπατική νόσος (κίρρωση, χολερυθρίνη 2 φορές πάνω από το φυσιολογικό, τρανσαμινάσες 3 φορές πάνω από το φυσιολογικό), ιστορικό ΑΕΕ, προηγούμενη αιμορραγία ή προδιάθεση για αιμορραγία, αρρυθμιστο INR, ηλικία άνω των 65 ετών, αγωγή που προδιαθέτει σε αιμορραγία (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα), χρήση αλκοόλ (πάνω από 8 εβδομαδιαίως). Κατάταξη σε χαμηλού (0 βαθμοί), ενδιάμεσου (1 ή 2 βαθμοί) και υψηλού κινδύνου (πάνω από 3 βαθμοί)¹⁰⁷.

Σακχαρώδης διαβήτης: Σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association, ADA), η διάγνωση τίθεται με γλυκόζη πλάσματος νηστείας πάνω (ή ίση) από 126 mg/dl ή με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη πάνω (ή ίση) από 6,5% ή σε συμπτώματα υπεργλυκαιμίας και τυχαία γλυκόζη πάνω (ή ίση) από 200 mg/dl ή σε 2 ώρες γλυκόζη πλάσματος σε από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη πάνω (ή ίση) από 200 mg/dl¹³³. Στην παρούσα μελέτη στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη συμπεριλήφθηκαν και όσοι λάμβαναν αγωγή για τον σακχαρώδη διαβήτη (δισκία ή ινσουλίνη), ανεξαρτήτως από τις μετρήσεις της γλυκόζης πλάσματος ή και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ορού.

Αρτηριακή υπέρταση: Σύμφωνα με την ESC και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (European Society of Hypertension, ESH), ορίζεται ως η συστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου πάνω (ή ίση) από 140 mmHg και ή διαστολική αρτηριακή υπέρταση πάνω (ή ίση) από 90 mmHg⁹⁶. Στην παρούσα μελέτη στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση συμπεριλήφθηκαν και όσοι λάμβαναν αντυπερτασική αγωγή, ανεξαρτήτως από τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης.

Δυσλιπιδαιμία: Ορίζεται ως η ολική χοληστερόλη πάνω (ή ίση) από 220 mg/dl, η LDL-C πάνω (ή ίση) από 140 mg/dl, η HDL-C κάτω από 40 mg/dl ή τα τριγλυκερίδια νηστείας πάνω (ή ίσα) από 150 mg/dl¹³⁴. Στην παρούσα μελέτη στους ασθενείς με δυσλιπιδαιμία συμπεριλήφθηκαν και όσοι λάμβαναν στατίνη, εξετιμίμπη και ή ωμέγα 3 λιπαρά οξέα, ανεξαρτήτως από τις μετρήσεις των λιπιδίων ορού.

Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός: Στη ΧΝΝ, χαρακτηρίζεται ως η κατάσταση μη κατάλληλης έκκρισης παραθορμόνης, δευτεροπαθώς σε μεταβολικές διαταραχές του φωσφόρου και του ασβεστίου και συνήθως συσχετίζεται με ανεπάρκεια βιταμίνης D¹³⁵. Στην παρούσα μελέτη στους ασθενείς με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό συμπεριλήφθηκαν και όσοι λάμβαναν αλφακαλσιδόλη, παρικαλσιτόλη, σινακαλσέτη ή ετελκαλσετίδη, ανεξαρτήτως από τις μετρήσεις τις παραθορμόνης ορού.

Στην παρούσα μελέτη η διάγνωση των άνωθεν νοσημάτων είτε αναγραφόταν σε εξιτήριο ή ενημερωτικό σημείωμα από δημόσιο νοσοκομείο ή ιδιωτική κλινική ή έγινε από ιατρό αντίστοιχης ειδικότητας (αγγειοχειρουργό, καρδιολόγο, νευρολόγο, νεφρολόγο, παθολόγο, χειρουργό) ή αναφερόταν κατά τη λήψη ατομικού ιστορικού από τον ασθενή.

2.5 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων, των συχνοτήτων και των αποτελεσμάτων έγινε με το στατιστικό πακέτο ανάλυσης κοινωνικών επιστημών SPSS 26 (statistical package for social sciences). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p) ορίστηκε κάτω από 0.05. Η περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών έγινε με τη χρήση της απόλυτης (n) και της σχετικής συχνότητας (%). Στην περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών έγινε χρήση της αριθμητικής μέσης τιμής (mean) κυρίως, της διάμεσης τιμής (median) και της τυπικής απόκλισης (standard deviation, SD). Η σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών έγινε με το Pearson's chi square test (χ^2).

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $75,09 \pm 11,08$ έτη, με την πλειοψηφία αυτών (83,1%) να είναι ηλικιωμένοι. Όλοι οι ασθενείς ήταν Καυκάσιοι και οι περισσότεροι (97,5%) είχαν ελληνική εθνικότητα. Οι γυναίκες αποτελούσαν το 41,8% (n=99) του συνολικού πληθυσμού μελέτης. Η μέση τιμή του ΔΜΣ ήταν στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, συγκεκριμένα $24,99 \pm 5,12 \text{ kg/m}^2$. Ελλιποβαρείς ήταν 41 (17,3%) ασθενείς και υπέρβαροι ή παχύσαρκοι 106 (44,7%). Περίπου οι μισοί ασθενείς (n=132, 55,7%) ζούσαν την καταληκτική ημερομηνία συλλογής στοιχείων. Τα άνωθεν δημογραφικά στοιχεία συνοψίζονται στον Πίνακα 3-1.

Δημογραφικά στοιχεία	Μεταβλητή	n (% ή \pm SD)
Ηλικία (έτη, \pm SD)		75,09 (\pm 11,08)
Ηλικία (έτη)	< 65 ετών	40 (16,9)
	\geq 65 ετών	197 (83,1)
Φύλο	θήλυ	99 (41,8)
	άρρεν	138 (58,2)
ΔΜΣ (kg/m^2 , \pm SD)		24,99 (\pm 5,12)
Κατάταξη ΔΜΣ	ελλιποβαρής	41 (17,3)
	φυσιολογικός	90 (38)
	υπέρβαρος	66 (27,8)
	παχύσαρκία τύπου I	32 (13,5)
	παχύσαρκία τύπου II	7 (3)
	παχύσαρκία τύπου III	1 (0,4)
Επιβίωση	ζώντες	132 (55,7)
	αποθανόντες	105 (44,3)

Πίνακας 3-1 Δημογραφικά στοιχεία ασθενών μελέτης

Περίπου οι μισοί ασθενείς (51,1%) έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη, με το 66,9% αυτών να λαμβάνουν ινσουλίνη, το 8,3% δισκία και 1 στους 4 (24,8%) τίποτα.

Σχεδόν 9 στους 10 είχαν αρτηριακή υπέρταση (89,5%) και οι 161 είχαν δυσλιπιδαιμία. Καρκίνο κατά τη διάρκεια της ζωής του, εμφάνισε το 27,8% του πληθυσμού μελέτης. Λιγότεροι από 1 στους 5 ασθενείς είχαν χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (14,8%) και υποθυρεοειδισμό (18,1%). Οι 59 ασθενείς έπασχαν από δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοεισμό ή λάμβαναν αγωγή. Τα στοιχεία που αφορούν τη συννοσηρότητα αναφέρονται στον Πίνακα 3-2.

Συννοσηρότητα	n (%)
Σακχαρώδης διαβήτης	121 (51,1)
Αρτηριακή υπέρταση	212 (89,5)
Δυσλιπιδαιμία	161 (67,9)
Καρκίνος	66 (27,8)
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	35 (14,8)
Υποθυρεοειδισμός	43 (18,1)
Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός	59 (24,9)
Κάπνισμα	43 (18,1)
Αλκοόλ	9 (3,8)

Πίνακας 3-2 Συννοσηρότητα ασθενών μελέτης

Η μέση ηλικία έναρξης αιμοκάθαρσης ήταν $71,38 \pm 11,82$ έτη. Η μέση διάρκεια διενέργειας της μεθόδου περίπου τα 3,5 έτη ($42,92 \pm 29,9$ μήνες) και υπήρχαν ασθενείς (n=15, 6,3%) που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση για πάνω από 8 έτη. Περίπου 1 στους 3 ασθενείς υποβάλλονταν σε online αιμοδιαδίθηση, ενώ η πλειοψηφία (n=165, 69,6%) σε κλασική. Η χρονική διάρκεια των συνεδριών ήταν από 3 ώρες έως 4 ώρες και 15 λεπτά, με μέση τιμή $214,47 \pm 22,47$ λεπτά. Κεντρικό φλεβικό καθετήρα είχε το 65,8% των ασθενών, με τους υπόλοιπους να έχουν αρτηριοφλεβική επικοινωνία fistula ή μόσχευμα. Θρόμβωση στην προσπέλαση είχε το 29,5% του πληθυσμού μελέτης. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε ως πρωτοπαθή αιτία ΧΝΝΤΣ σακχαρώδη διαβήτη. Τα χαρακτηριστικά της αιμοκάθαρσης συνοψίζονται στον Πίνακα 3-3 και το πρωτοπαθές αίτιο ΧΝΝΤΣ στον Πίνακα 3-4.

Χαρακτηριστικά αιμοκάθαρσης	Μεταβλητή	n (% ή ± SD)
Ηλικία έναρξης αιμοκάθαρσης (έτη, ± SD)		71,38 (± 11,82)
Διάρκεια αιμοκάθαρσης (μήνες, ± SD)		42,92 (± 29,9)
Έτη αιμοκάθαρσης	1 / 2 3 / 4 5 / 6 7 / 8 > 8	40 (16,9) / 37 (15,6) 43 (18,1) / 31 (13,1) 24 (10,1) / 21 (8,9) 12 (5,1) / 14 (5,9) 15 (6,3)
Είδος αιμοκάθαρσης	κλασική online αιμοδιαδιήθηση	165 (69,6) 72 (30,4)
Διάρκεια αιμοκάθαρσης (λεπτά, ± SD)		214,47 (± 22,47)
Αγγειακή προσπέλαση	fistula μόσχευμα κεντρικός φλεβικός καθετήρας	67 (28,3) 14 (5,9) 156 (65,8)
Θρόμβωση προσπέλασης	ναι	70 (29,5)

Πίνακας 3-3 Χαρακτηριστικά αιμοκάθαρσης ασθενών μελέτης

Πρωτοπαθές αίτιο ΧΝΝΤΣ	n (%)
Διαβητική νεφροπάθεια	71 (30)
Αρτηριακή υπέρταση	22 (9,3)
Σπειραματονεφρίτιδα ή αγγειίτιδα	20 (8,4)
Πολυκυστική νόσος των νεφρών	8 (3,4)
Αποφρακτικό αίτιο	12 (5,1)
Καρδιονεφρικό σύνδρομο	9 (3,8)
Καρκίνος	4 (1,7)
Άγνωστο αίτιο	91 (38,4)

Πίνακας 3-4 Πρωτοπαθές αίτιο ΧΝΝΤΣ ασθενών μελέτης

Η μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης ορού ήταν $153,66 \pm 40,11$ mg/dl, της LDL-C $82,71 \pm 35,29$ mg/dl και των τριγλυκεριδίων $151,88 \pm 71,9$ mg/dl. Η φυσιολογική τιμή τους, ίσως να ερμηνεύεται από το γεγονός πως αρκετοί ασθενείς λάμβαναν στατίνη ή και εξετιμίμπη ή και ωμέγα 3 λιπαρά οξέα ή ακολουθούσαν συγκεκριμένη διατροφή. Η μέση τιμή της HDL-C ήταν οριακά πάνω από το όριο των 40 mg/dl. Συγκεκριμένα ήταν $44,41 \pm 15,01$ mg/dl. Πάνω από το άνωθεν φυσιολογικό όριο είχε το 55,7% των ασθενών. Επίσης, έγινε μέτρηση της Lp (a), με μέση τιμή $47,63 \pm 62,84$ nmol/l, οριακά πιο πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο του εργαστηρίου. Μέτρηση μεταξύ 45-75 nmol/l, δηλαδή μετρίου κινδύνου εμφάνισης για καρδιαγγειακά νοσήματα, είχε 7,6% των ασθενών, ενώ μέτρηση πάνω από 75 nmol/l, δηλαδή υψηλού κινδύνου, είχε το 10,5% του πληθυσμού μελέτης. Η μέτρηση της συγκεκριμένης μεταβλητής έγινε σε όσους ήταν παρόντες το 2020, με αποτέλεσμα σε 108 ασθενείς να μην έγινε καταγραφή της. Τέλος, μετρήθηκε και η TnT-hs με μέση τιμή $79,66 \pm 62,06$ ng/l, με φυσιολογική τιμή του εργαστηρίου κάτω από 14 ng/l και γκρίζα ζώνη 14 έως 57 ng/l. Τα εργαστηριακά ευρήματα που μελετήθηκαν καταγράφονται στον Πίνακα 3-5.

Εργαστηριακές παράμετροι	Μεταβλητή	n (% ή \pm SD)
Χοληστερόλη (mg/dl, \pm SD)		153,66 (\pm 40,11)
HDL-C (mg/dl, \pm SD)		44,41 (\pm 15,01)
HDL-C (mg/dl)	< 40	105 (44,3)
	\geq 40	132 (55,7)
LDL-C (mg/dl, \pm SD)		82,71 (\pm 35,29)
Τριγλυκερίδια (mg/dl, \pm SD)		151,88 (\pm 71,9)
Lp (a) (nmol/l, \pm SD)		47,63 (\pm 62,84)
Lp (a) (nmol/l)	< 45	86 (36,3)
	45-75	18 (7,6)
	>75	25 (10,5)
	μη μέτρηση	108 (45,6)
TnT-hs (ng/l, \pm SD)		79,66 (\pm 62,06)

Πίνακας 3-5 Εργαστηριακές παράμετροι ασθενών μελέτης

3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Περίπου το ίδιο ποσοστό των ασθενών είχε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και περιφερική αρτηριακή νόσο, συγκεκριμένα 34,6% και 33,8% αντιστοίχως. Στους περισσότερους η διάγνωση του συμβάντος έγινε πριν την ένταξη στην αιμοκάθαρση. Σχετικά με το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε αγγειοπλαστική υποβλήθηκε το 11,4% των ασθενών και σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη το 10,1%. Στην αρτηριακή νόσο των κάτω μελών, 30 ασθενείς δεν είχαν κάποιο σύμπτωμα και το 14,3% του πληθυσμού μελέτης είχε νέκρωση ή έλκος ή γάγγραινα στα κάτω άκρα. Τέλος, το 11% των ασθενών υπεβλήθη σε αγγειοπλαστική περιφερικών αρτηριών και το 7,2% σε ακρωτηριασμό μέλους του σώματος, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3-6.

Καρδιαγγειακό συμβάν	Μεταβλητή	n (%)
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου		82 (34,6)
Εμφάνιση οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου	προ αιμοκάθαρσης μετά αιμοκάθαρσης	67 (28,3) 15 (6,3)
Αντιμετώπιση οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου	συντηρητική αγγειοπλαστική αορτοστεφανιαία παράκαμψη	31 (13,1) 27 (11,4) 24 (10,1)
Περιφερική αρτηριακή νόσος		80 (33,8)
Εμφάνιση περιφερικής αρτηριακής νόσου	προ αιμοκάθαρσης μετά αιμοκάθαρσης	49 (20,7) 31 (13,1)
Ταξινόμηση αρτηριακής νόσου κάτω μελών	ασυμπτωματική διαλείπουσα χωλότητα άλγος ηρεμίας νέκρωση / έλκος / γάγγραινα	30 (12,7) 13 (5,5) 3 (1,3) 34 (14,3)
Αντιμετώπιση περιφερικής αρτηριακής νόσου	συντηρητική αγγειοπλαστική ακρωτηριασμός	37 (15,6) 26 (11) 17 (7,2)

Πίνακας 3-6 Χαρακτηριστικά οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, περιφερικής αρτηριακής νόσου ασθενών μελέτης

Περίπου 1 στους 4 ασθενείς (n=63, 26,6%) είχε AEE, με την πλειοψηφία αυτών ισχαιμικό AEE. Το 10,5% των AEE στον υπό μελέτη πληθυσμό έγινε μετά την έναρξη της αιμοκάθαρσης, ενώ 35 ασθενείς εμφάνισαν κάποια επιπλοκή ή νευρολογικό υπόλειμμα. Η κολπική μαρμαρυγή ήταν παρούσα στο 29,1% των ασθενών και σχεδόν 1 στους 10 εμφάνισε τη συγκεκριμένη αρρυθμία μετά την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Οι περισσότεροι είχαν είτε παροξυσμική (12,2%) ή μόνιμη κολπική μαρμαρυγή (15,6%). Τα άνωθεν συνοψίζονται στον Πίνακα 3-7.

Καρδιαγγειακό συμβάν	Μεταβλητή	n (% ή ± SD)
AEE	ισχαιμικό αιμορραγικό	60 (25,3) 3 (1,3)
Εμφάνιση AEE	προ αιμοκάθαρσης μετά αιμοκάθαρσης	38 (16) 25 (10,5)
Επιπλοκή ή νευρολογικό υπόλειμμα από AEE		35 (14,8)
Κολπική μαρμαρυγή		69 (29,1)
Εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής	προ αιμοκάθαρσης μετά αιμοκάθαρσης	42 (17,7) 27 (11,4)
Είδος κολπικής μαρμαρυγής	παροξυσμική επίμονη / μακροχρόνια επίμονη μόνιμη	29 (12,2) 3 (1,3) 37 (15,6)

Πίνακας 3-7 Χαρακτηριστικά AEE, καρδιακής ανεπάρκειας ασθενών μελέτης

Σχεδόν το 20% είχε καρδιακή ανεπάρκεια με μέσο LVEF $57,24\% \pm 10,68$. Σχετικά με την ταξινόμηση βάσει του LVEF, ήταν περίπου σε παρόμοιο ποσοστό κάθε κατηγορία. Συγκεκριμένα ελαττωμένο LVEF είχε 6,8%, ενδιάμεσο 5,9% και διατηρημένο το 8,4%. Βάσει της ταξινόμησης κατά NYHA, η πλειοψηφία (43 ασθενείς) ήταν κλάσης I. Το 5,5% είχε βηματοδότη ή απινιδωτή και το 1,7% προσθετική βαλβίδα, όπως παρατηρείται στον Πίνακα 3-8. Σχεδόν το 6% των

ασθενών εμφάνισε φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, με την πλειοψηφία αυτών προ αιμοκάθαρσης και με τη μορφή της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης.

Καρδιαγγειακό συμβάν	Μεταβλητή	n (%)
Καρδιακή ανεπάρκεια		50 (21,1)
Εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας	προ αιμοκάθαρσης μετά αιμοκάθαρσης	38 (16) 12 (5,1)
LVEF (% , \pm SD)		57,24 (\pm 10,68)
Ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας (LVEF)	ελαττωμένο LVEF ενδιάμεσο LVEF διατηρημένο LVEF	16 (6,8) 14 (5,9) 20 (8,4)
Ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας (NYHA)	κλάση I κλάση II κλάση III κλάση IV	43 (18,1) 6 (2,5) 1 (0,4) 0 (0)
Βηματοδότης ή απινιδωτής		13 (5,5)
Βιολογική ή μηχανική βαλβίδα		4 (1,7)
Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος		14 (5,9)
Εμφάνιση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου	προ αιμοκάθαρσης μετά αιμοκάθαρσης	11 (4,6) 3 (1,3)

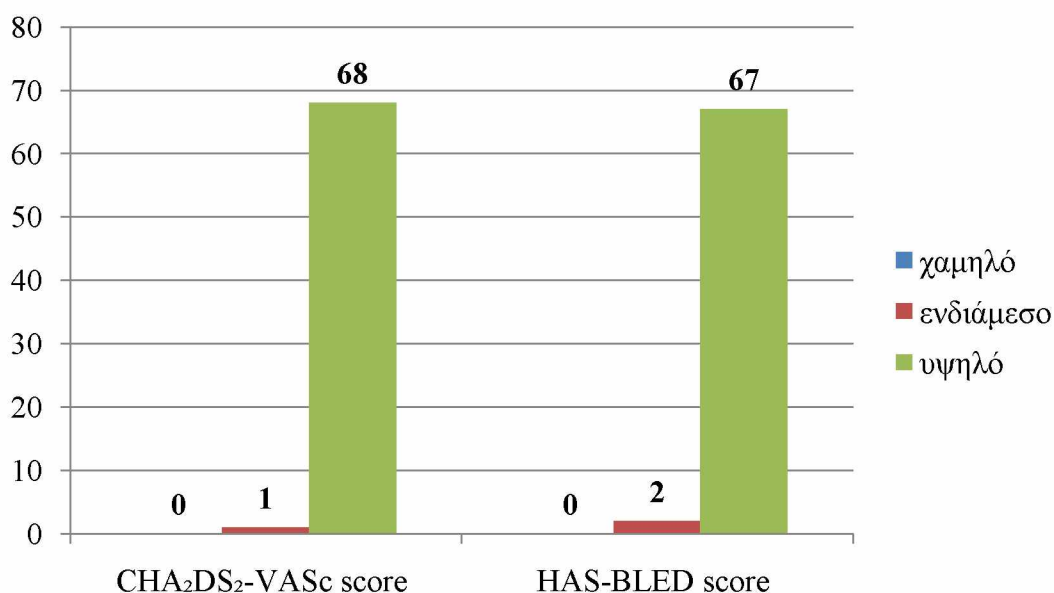
Πίνακας 3-8 Χαρακτηριστικά κολπικής μαρμαρυγής, φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, βηματοδότη, απινιδωτή, προσθετικής βαλβίδας ασθενών μελέτης

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είχαν παθολογικό CHA₂DS₂-VASc και HAS-BLED score, όπως παρατηρείται στον Πίνακα 3-9 και στα Σχήματα 3-2 και 3-3. Χαμηλό CHA₂DS₂-VASc και HAS-BLED score δεν είχε κανένας ασθενής και σχεδόν όλοι είχαν υψηλό (Σχήμα 3-1). Επιπρόσθετα, στο Σχήμα 3-4, αναφέρονται οι αίτιες θανάτου όπως δηλώθηκαν στην ΥΣΕ. Σχεδόν 1 στους 3 ασθενείς που απεβίωσε, είχε ως υποκείμενη μία αιτία θανάτου από το καρδιαγγειακό

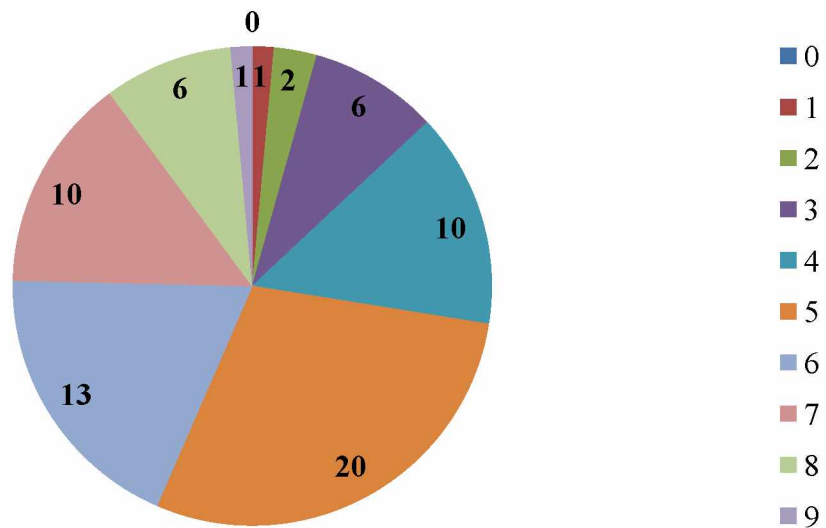
σύστημα, με κυρίαρχες την καρδιακή ανακοπή, το ΑΕΕ και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Score	Μεταβλητή	n (%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score (κ.φ. ή όχι)	κ.φ. πάνω από 2	1 (0,4) 68 (28,7)
ταξινόμηση CHA ₂ DS ₂ -VASc score	χαμηλό ενδιάμεσο υψηλό	0 (0) 1 (0,4) 68 (28,7)
HAS-BLED score (κ.φ. ή όχι)	κ.φ. πάνω από 3	2 (0,8) 67 (28,3)
ταξινόμηση HAS-BLED score	χαμηλό ενδιάμεσο υψηλό	0 (0) 2 (0,8) 67 (28,3)

Πίνακας 3-9 CHA₂DS₂-VASc και HAS-BLED score ασθενών μελέτης

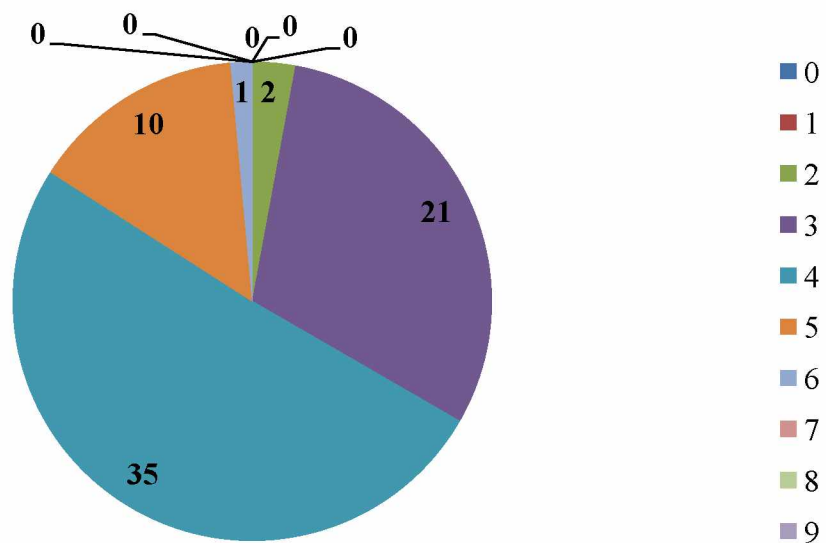


Σχήμα 3-1 Ταξινόμηση CHA₂DS₂-VASc και HAS-BLED score ασθενών μελέτης
(η κάθετη στήλη αντιστοιχεί στον αριθμό των ασθενών)



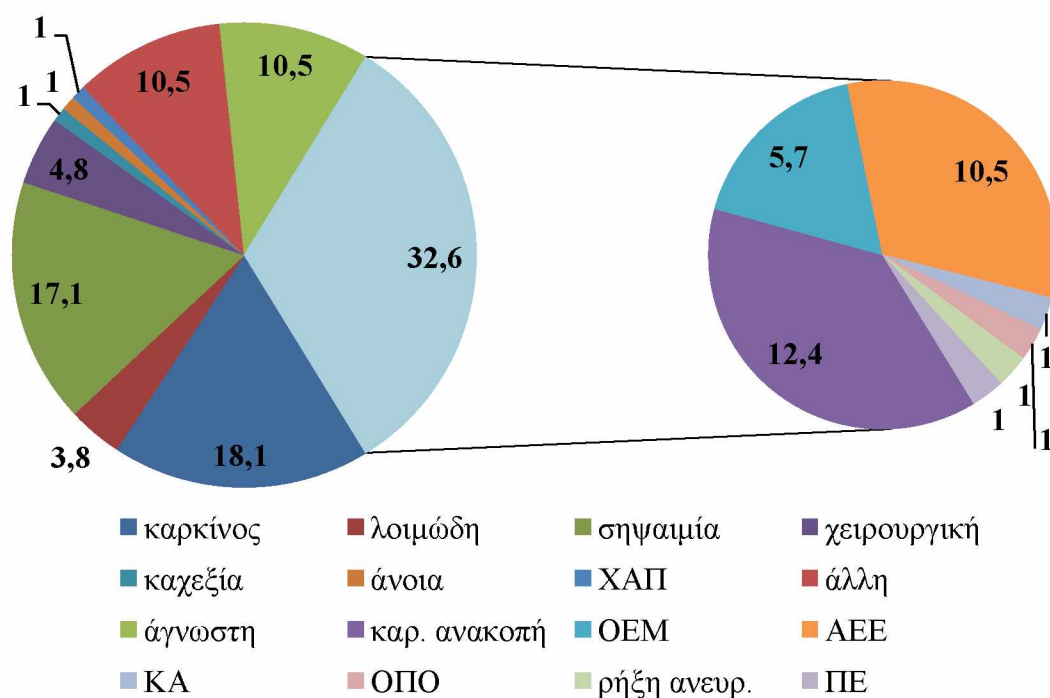
Σχήμα 3-2 CHA₂DS₂-VASc score ασθενών μελέτης

(οι αριθμοί αντιστοιχούν στο πλήθος των ασθενών με το ανάλογο άθροισμα)



Σχήμα 3-3 HAS-BLED score ασθενών μελέτης

(οι αριθμοί αντιστοιχούν στο πλήθος των ασθενών με το ανάλογο άθροισμα)



Σχήμα 3-4 Αιτίες θανάτου ασθενών μελέτης (%)

(ΧΑΠ: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καρ. ανακοπή: καρδιακή ανακοπή, OEM: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, AEE: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, KA: καρδιακή ανεπάρκεια, ΟΠΟ: οξύ πνευμονικό οίδημα, ρήξη ανευρ.: ρήξη ανευρύσματος, ΠΕ: πνευμονική εμβολή)

Περίπου οι μισοί ασθενείς λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (47,3%), με την πλειοψηφία αυτών ασπιρίνη (24,9%) ή και κλοπιδογρέλη (25,3%). Σε λίγους ασθενείς (n=5) είχε χορηγηθεί τριφλουζάλη ή τικαγρελόρη, με όλους να έχουν ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Διπυριδαμόλη χορηγήθηκε σε 5 ασθενείς, με ένδειξη τη βελτίωση της βατότητας της αγγειακής προσπέλασης¹³⁶. Το άθροισμα όλων των ασθενών με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, όπως παρατηρείται και στον Πίνακα 3-10, είναι μικρότερο από το άθροισμα των επιμέρους φαρμάκων. Αυτό συμβαίνει γιατί το 7,2% των ασθενών λάμβανε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Σε 92 ασθενείς (38,8%) χορηγήθηκε αντιπηκτική αγωγή, με το 3,8% να είναι ασενοκουμαρόλη και το 35% ενέσιμη, με τη πλειοψηφία (28,7%) αυτής να είναι

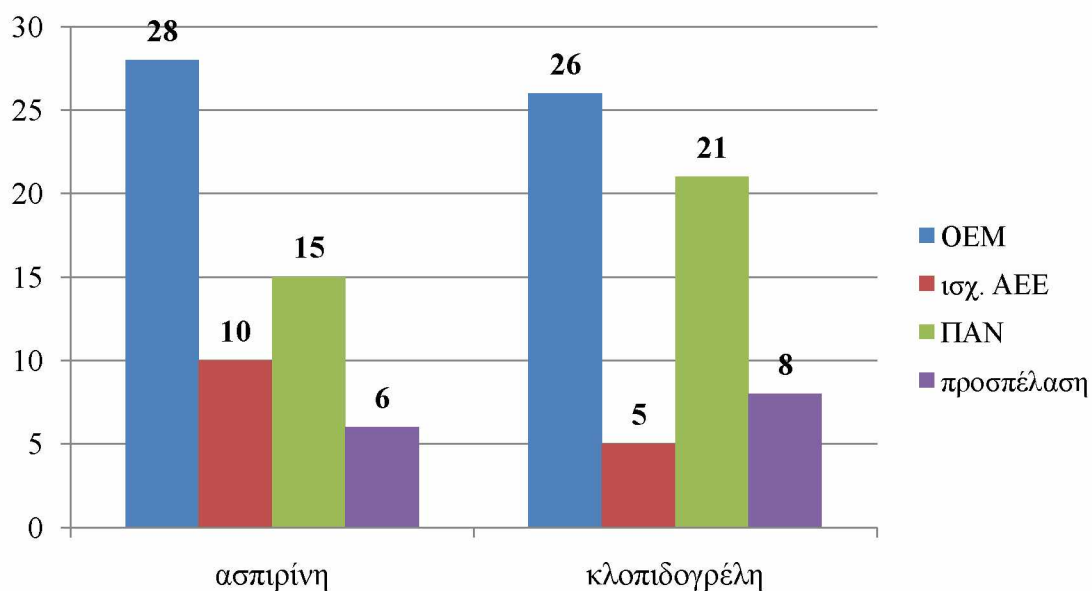
βεμιπαρίνη. Αμιωδαρόνη έλαβε το 5,1% του πληθυσμού μελέτης, β αποκλειστή το 67,9% και διλτιαζέμη το 2,1%.

Φαρμακευτική αγωγή	Μεταβλητή	n (%)
Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (n = 112, 47,3%)	ασπιρίνη	59 (24,9)
	τριφλουζάλη	4 (1,7)
	κλοπιδογρέλη	60 (25,3)
	τικαγρελόρη	1 (0,4)
	διπυριδαμόλη	5 (2,1)
	διπλή	17 (7,2)
Αντιπηκτική αγωγή (n = 92, 38,8%)	ασενοκουμαρόλη	9 (3,8)
	ενέσιμη	83 (35)
Ενέσιμη αντιπηκτική αγωγή	βεμιπαρίνη	68 (28,7)
	τινζαπαρίνη	7 (3)
	ενοξαπαρίνη	2 (0,8)
	ναδροπαρίνη	1 (0,4)
	fondaparinux	5 (2,1)
Ανταρρυθμική ή άλλη σχετική αγωγή	αμιωδαρόνη	12 (5,1)
	β αποκλειστές	161 (67,9)
	διλτιαζέμη	5 (2,1)

Πίνακας 3-10 Φαρμακευτική αγωγή ασθενών μελέτης

Στο Σχήμα 3-5 παρουσιάζεται ο αριθμός των ασθενών που λάμβανε ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, ανάλογα με κάθε ένδειξη (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμικό ΑΕΕ, περιφερική αρτηριακή νόσος, βατότητα αγγειακής προσπέλασης). Στους περισσότερους χορηγήθηκε για τις 3 πρώτες ενδείξεις. Ασενοκουμαρόλη χορηγήθηκε σε 9 ασθενείς είτε για κολπική μαρμαρυγή (2,5%) ή λόγω παρουσίας προσθετικής βαλβίδας (1,3%) (Πίνακας 3-11). Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν ενέσιμη αντιπηκτική αγωγή για κολπική μαρμαρυγή (20,7%) ή για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (5,9%), λόγω μη επίσημης ένδειξης χορήγησης των άμεσα δρώντων από του στόματος αντιπηκτικά στους ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό αιμοκάθαρση (Σχήμα 3-6). Σχεδόν 7 στους 10 ασθενείς (67,9%) λάμβαναν β αποκλειστή, κυρίως για ρύθμιση αρτηριακής υπέρτασης (38%) ή για έλεγχο της συχνότητας σε κολπική μαρμαρυγή ή

άλλη αρρυθμία (17,7%). Σε λιγότερους χορηγήθηκε σε καρδιακή ανεπάρκεια (8,4%) ή στεφανιαία νόσο (3,8%), όπως παρατηρείται και στον Πίνακα 3-11. Από τους 68 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και CHA₂DS₂-VASc score πάνω από 2, οι 55 λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή (6 ασενοκουμαρόλη και 49 ενέσιμη).

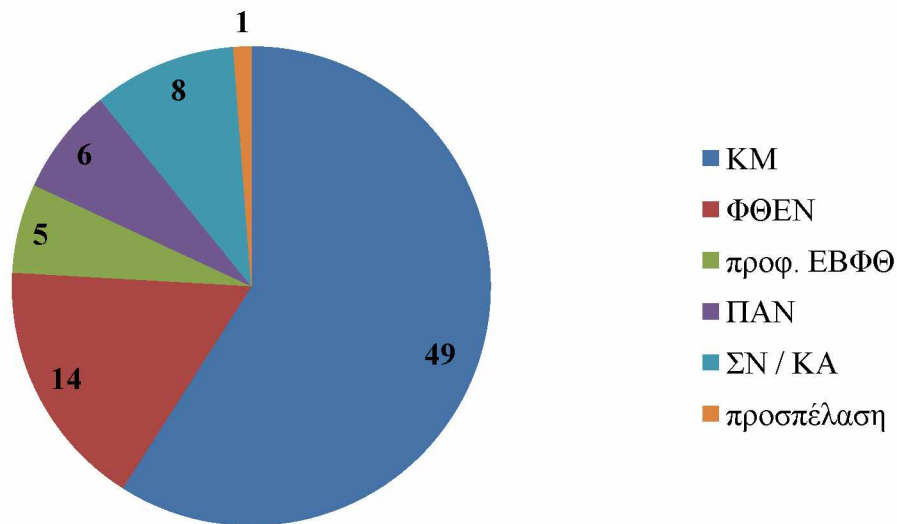


Σχήμα 3-5 Ενδείξεις χορήγησης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής

(OEM: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχ. ΑΕΕ: ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΠΑΝ: περιφερική αρτηριακή νόσος / η κάθετη στήλη αντιστοιχεί στον αριθμό των ασθενών)

Φαρμακευτική αγωγή	Μεταβλητή	n (%)
ασενοκουμαρόλη	κολπική μαρμαρυγή	6 (2,5)
	προσθετική βαλβίδα	3 (1,3)
β αποκλειστής	αρτηριακή υπέρταση	90 (38)
	αρρυθμία	42 (17,7)
	καρδιακή ανεπάρκεια	20 (8,4)
	στεφανιαία νόσος	9 (3,8)

Πίνακας 3-11 Ενδείξεις χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής ασθενών μελέτης



Σχήμα 3-6 Ενδείξεις χορήγησης ενέσιμης αντιπηκτικής αγωγής

(KM: κολπική μαρμαρυγή, ΦΘΕΝ: φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, προφ. ΕΒΦΘ: προφύλαξη εν τω βάθει φλεβοθρόβωσης (μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), ΠΑΝ: περιφερική αρτηριακή νόσος, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια / οι αριθμοί αντιστοιχούν στο πλήθος των ασθενών)

Ακολουθώντας, έγινε συσχέτιση των καρδιαγγειακών συμβάντων που μελετήθηκαν με διάφορες παραμέτρους, είτε δημογραφικές ή κλινικές ή εργαστηριακές ή με χαρακτηριστικά της αιμοκάθαρσης. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της στεφανιαίας νόσου και της ηλικίας άνω των 65 ετών (δηλαδή με τους ηλικιωμένους) [λόγος σχετικών πιθανοτήτων (odds ratio, OR)=3,090, $p=0,008$, 95% CI (Confidence Interval, διάστημα εμπιστοσύνης)=1,302-7,332]. Οι ασθενείς αυτοί είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν (OR=2,519, $p=0,001$, 95% CI=1,462-4,341). Επίσης, υπήρχε μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη (OR=2,389, $p=0,002$, 95% CI=1,380-4,134), δυσλιπιδαιμία (OR=2,813, $p=0,001$, 95% CI=1,492-5,300), καρδιακή ανεπάρκεια (OR=3,230, $p<0,001$, 95% CI=1,698-6,144), περιφερική αρτηριακή νόσο (OR=2,519, $p<0,001$, 95% CI=1,811-5,593) ή και κολπική μαρμαρυγή (OR=2,429, $p=0,002$, 95% CI=1,365-4,323). Οι λόγοι σχετικών πιθανοτήτων της στεφανιαίας νόσου με τους άνωθεν παράγοντες παρουσιάζεται στον Πίνακα 3-12.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Στεφανιαία νόσος (n=85)	όχι νόσος (n=152)	OR (95% CI)	p
<u>ηλικία > 65 ετών</u> ηλικία < 64 ετών	78 (91,8%) 7 (8,2%)	119 (78,3%) 33 (21,7%)	3,090 (1,302-7,332)	0,008
<u>θάνατος</u> επιβίωση	50 (58,8%) 35 (41,2%)	55 (36,2%) 97 (63,8%)	2,519 (1,462-4,341)	0,001
<u>σακχαρώδης διαβήτης</u> όχι νόσος	55 (64,7%) 30 (35,3%)	66 (43,4%) 86 (56,6%)	2,389 (1,380-4,134)	0,002
<u>δυσλιπιδαιμία</u> όχι	69 (81,2%) 16 (18,8%)	92 (60,5%) 60 (39,5%)	2,813 (1,492-5,300)	0,001
<u>καρδιακή ανεπάρκεια</u> όχι νόσος	29 (34,1%) 56 (65,9%)	21 (13,8%) 131 (86,2%)	3,230 (1,698-6,144)	<0,001
<u>περιφερική αρτηριακή νόσος</u> όχι νόσος	43 (50,6%) 42 (49,4%)	37 (24,3%) 115 (75,7%)	3,182 (1,811-5,593)	<0,001
<u>κολπική μαρμαρυγή</u> όχι νόσος	35 (41,2%) 50 (58,8%)	34 (22,4%) 118 (77,6%)	2,429 (1,365-4,323)	0,002

Πίνακας 3-12 Συσχέτιση στεφανιαίας νόσου με μελετούμενες παραμέτρους

Σχετικά με το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση με τον αν είναι κάποιος ηλικιωμένος (OR=2,898, p=0,013, 95% CI=1,220-6,882) και με τον θάνατο (OR=2,841, p<0,001, 95% CI=1,635-4,936). Ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων στεφανιαίας νόσου στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ήταν OR=2,338, p=0,002, 95% CI=1,345-4,064, με δυσλιπιδαιμία OR=2,899, p=0,001, 95% CI=1,519-5,53, με καρδιακή ανεπάρκεια OR=3,491, p<0,001, 95% CI=1,831-6,657, με περιφερική αρτηριακή νόσο OR=3,516, p<0,001, 95% CI=1,99-6,214 και με κολπική μαρμαρυγή OR=2,650, p=0,001, 95% CI=1,484-4,733. Επίσης, βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της στεφανιαίας νόσου και της παρουσίας βηματοδότη ή απινιδωτή (p=0,036), όπως παρατηρείται στον Πίνακα 3-13.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Έμφραγμα μυοκαρδίου (n=82)	όχι συμβάν (n=155)	OR (95% CI)	p
ηλικία > 65 ετών ηλικία < 64 ετών	75 (91,5%) 7 (8,5%)	122 (78,7%) 33 (21,3%)	2,898 (1,220-6,882)	0,013
θάνατος επιβίωση	50 (61%) 32 (39%)	55 (35,5%) 100 (64,5%)	2,841 (1,635-4,936)	<0,001
σακχαρώδης διαβήτης όχι νόσος	53 (64,6%) 29 (35,4%)	68 (43,9%) 87 (56,1%)	2,338 (1,345-4,064)	0,002
δυσλιπιδαιμία όχι	67 (81,7%) 15 (18,3%)	94 (60,6%) 61 (39,4%)	2,899 (1,519-5,530)	0,001
καρδιακή ανεπάρκεια όχι νόσος	29 (35,4%) 53 (64,6%)	21 (13,5%) 134 (86,5%)	3,491 (1,831-6,657)	<0,001
περιφερική αρτηριακή νόσος όχι νόσος	43 (52,4%) 39 (47,6%)	37 (23,9%) 118 (76,1%)	3,516 (1,990-6,214)	<0,001
κολπική μαρμαρυγή όχι νόσος	35 (42,7%) 47 (57,3%)	34 (21,9%) 121 (78,1%)	2,650 (1,484-4,733)	0,001
βηματοδότης ή απινιδωτής όχι	8 (9,8%) 74 (90,2%)	5 (3,2%) 150 (96,8%)	3,243 (1,025-10,258)	0,036

Πίνακας 3-13 Συσχέτιση εμφράγματος μυοκαρδίου με μελετούμενες παραμέτρους

Παρατηρήθηκε οριακά στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του AEE και των ασθενών με υψηλό HAS-BLED score ($p=0,049$) και με κολπική μαρμαρυγή ($OR=1,944$, $p=0,031$, 95% $CI=1,057-3,576$). Στατιστική σημαντικότητα υπήρξε μεταξύ του AEE με τον θάνατο ($OR=3,524$, $p<0,001$, 95% $CI=1,918-6,474$) και με την παρουσία νευρολογικού υπολείμματος ($OR=2,25$, $p<0,001$, 95% $CI=1,707-2,965$). Βλαπτική επίδραση στην εμφάνιση του μελετούμενου καρδιαγγειακού συμβάντος είχε η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα ($OR=2,192$, $p=0,02$, 95%

CI=1,124-4,274). Οι προαναφερθείσες συσχετίσεις παρουσιάζονται στον Πίνακα 3-14.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	ΑΕΕ (n=63)	όχι συμβάν (n=174)	OR (95% CI)	p
<u>θάνατος</u> επιβίωση	42 (66,7%) 21 (33,3%)	63 (36,2%) 111 (63,8%)	3,524 (1,918-6,474)	<0,001
<u>κολπική μαρμαρυγή</u> όχι νόσος	25 (39,7%) 38 (60,3%)	44 (25,3%) 130 (74,7%)	1,944 (1,057-3,576)	0,031
<u>νευρολογικό υπόλειμμα</u> όχι	35 (55,6%) 28 (44,4%)	0 (0%) 174 (100%)	2,250 (1,707-2,965)	<0,001
<u>κεντρικός φλεβικός καθετήρας</u> όχι	49 (77,8%) 14 (22,2%)	107 (61,5%) 67 (38,5%)	2,192 (1,124-4,274)	0,02

Πίνακας 3-14 Συσχέτιση ΑΕΕ με μελετούμενες παραμέτρους

Προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας είχε η HDL-C πάνω από 40 mg/dl (OR=0,288, $p<0,001$, 95% CI=0,148-0,559). Καρδιακή ανεπάρκεια εμφάνισαν κυρίως οι ηλικιωμένοι (OR=3,864, $p=0,021$, 95% CI=1,139-13,107) και ήταν συχνότερη στους ασθενείς με βηματοδότη ή απινιδωτή (OR=3,506, $p=0,023$, 95% CI=1,122-10,955) και κεντρικό φλεβικό καθετήρα (OR=2,852, $p=0,007$, 95% CI=1,308-6,217). Συγκεκριμένα, σχεδόν 8 στους 10 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δεν είχαν ως αγγειακή προσπέλαση αρτηριοφλεβική επικοινωνία fistula ή μόσχευμα. Πάνω από τους μισούς ασθενείς (60%) με καρδιακή ανεπάρκεια είχαν κολπική μαρμαρυγή, ενώ από όσους δεν είχαν το συγκεκριμένο συμβάν σε ποσοστό σχεδόν 80% δεν είχαν την μελετούμενη αρρυθμία (OR=5,692, $p<0,001$, 95% CI=2,922-11,088). Τα παραπάνω χαρακτηριστικά που αφορούν την καρδιακή ανεπάρκεια και βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση παρουσιάζονται στον Πίνακα 3-15.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	καρδιακή ανεπάρκεια (n=50)	όχι συμβάν (n=187)	OR (95% CI)	p
<u>ηλικία > 65 ετών</u> ηλικία < 64 ετών	47 (94%) 3 (6%)	150 (80,2%) 37 (19,8%)	3,864 (1,139-13,107)	0,021
<u>HDL-C > 40 mg/dl</u> HDL-C < 40 mg/dl	16 (32%) 34 (68%)	116 (62%) 71 (38%)	0,288 (0,148-0,559)	<0,001
<u>κολπική μαρμαρυγή</u> όχι νόσος	30 (60%) 20 (40,3%)	39 (20,9%) 148 (79,1%)	5,692 (2,922-11,088)	<0,001
<u>βηματοδότης ή απινιδωτής</u> όχι	6 (12%) 44 (88%)	7 (3,7%) 180 (96,3%)	3,506 (1,122-10,955)	0,023
<u>κεντρικός φλεβικός καθετήρας</u> όχι	41 (82%) 9 (18%)	115 (61,5%) 72 (38,5%)	2,852 (1,308-6,217)	0,007

Πίνακας 3-15 Συσχέτιση καρδιακής ανεπάρκειας με μελετούμενες παραμέτρους

Οι συσχετίσεις της περιφερικής αρτηριακής νόσου ομοιάζουν με αυτές της στεφανιαίας νόσου και του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της με τον θάνατο (OR=3,964, $p<0,001$, 95% CI=2,241-7,011), το σακχαρώδη διαβήτη (OR=2,369, $p=0,002$, 95% CI=1,357-4,135) και την κολπική μαρμαρυγή (OR=2,162, $p=0,008$, 95% CI=1,211-3,860). Ταυτόχρονα, σχεδόν 1 στους 4 ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο κάπνιζε, με στατιστικά σημαντική σχέση να παρατηρείται μεταξύ των 2 παραμέτρων (OR=2,184, $p=0,021$, 95% CI=1,116-4,275). Οι άνωθεν συσχετίσεις παρουσιάζονται και στον Πίνακα 3-16.

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της καρδιαγγειακής αιτίας θανάτου και του ΔΜΣ πάνω από 25 kg/m² ($p=0,014$), της στεφανιαίας νόσου ($p=0,002$), του εμφράγματος του μυοκαρδίου ($p<0,001$), του ΑΕΕ ($p<0,001$), του νευρολογικού υπολείμματος ($p<0,001$), της περιφερικής αρτηριακής νόσου ($p<0,001$) και της κολπικής μαρμαρυγής ($p=0,016$). Δηλαδή οι ασθενείς που κινδύνευαν να πεθάνουν από κάποια καρδιαγγειακή αιτία, είχαν κάποιο από τα προαναφερθέντα

καρδιαγγειακά νοσήματα ή ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ή είχαν κάποιο νευρολογικό υπόλειμμα από ΑΕΕ.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Περιφερική αρτηριακή νόσος (n=80)	όχι συμβάν (n=157)	OR (95% CI)	p
<u>θάνατος</u> επιβίωση	53 (66,3%) 27 (33,8%)	52 (33,1%) 105 (66,9%)	3,964 (2,241-7,011)	<0,001
<u>σακχαρώδης διαβήτης</u> όχι νόσος	52 (65%) 28 (35%)	69 (43,9%) 88 (56,1%)	2,369 (1,357-4,135)	0,002
<u>κολπική μαρμαρυγή</u> όχι νόσος	32 (40%) 48 (60%)	37 (23,6%) 120 (76,4%)	2,162 (1,211-3,860)	0,008
<u>κάπνισμα</u> όχι	21 (26,3%) 59 (73,8%)	22 (14%) 135 (86%)	2,184 (1,116-4,275)	0,021

Πίνακας 3-16 Συσχέτιση περιφερικής αρτηριακής νόσου με μελετούμενες παραμέτρους

Το 85,7% των ασθενών με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο είχαν κεντρικό φλεβικό καθετήρα, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ τους, αλλά ούτε και με άλλες παραμέτρους της μελέτης. Τέλος, αν και δεν είναι στα μελετούμενα καρδιαγγειακά συμβάντα της εργασίας, έγινε συσχέτιση της κολπικής μαρμαρυγής με διάφορες παραμέτρους, αφού αυτή η αρρυθμία ήταν συχνή στον υπό μελέτη πληθυσμό. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση με την ηλικία άνω των 65 ετών (OR=3,368, p=0,011, 95% CI=1,260-9,005), τον θάνατο (OR=2,186, p=0,007, 95% CI=1,236-3,865) και τον σακχαρώδη διαβήτη (OR=1,908, p=0,026, 95% CI=1,075-3,387). Προστατευτική επίδραση είχε η HDL-C σε φυσιολογικές τιμές (OR=0,458, p=0,007, 95% CI=0,259-0,809). Σχεδόν 3 στους 4 ασθενείς (75,4%) με κολπική μαρμαρυγή είχαν ως αγγειακή προσπέλαση κεντρικό φλεβικό καθετήρα (OR=1,882, p=0,047, 95% CI=1,003-3,534). Η θρόμβωση της προσπέλασης είχε προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής (OR=0,452, p=0,021, 95% CI=0,228-0,895). Αυτό ίσως ερμηνεύεται από το γεγονός πως για την

αντιμετώπιση της θρόμβωσης χορηγείται συνήθως αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή. Στον Πίνακα 3-17 παρουσιάζονται οι προηγούμενες συσχετίσεις.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	κολπική μαρμαρυγή (n=69)	όχι συμβάν (n=168)	OR (95% CI)	p
<u>ηλικία > 65 ετών</u> ηλικία < 64 ετών	64 (92,8%) 5 (7,2%)	133 (79,2%) 35 (20,8%)	3,368 (1,260-9,005)	0,011
<u>θάνατος</u> επιβίωση	40 (58%) 29 (42%)	65 (38,7%) 103 (61,3%)	2,186 (1,236-3,865)	0,007
<u>σακχαρώδης διαβήτης</u> όχι νόσος	43 (62,3%) 26 (37,7%)	78 (46,4%) 90 (53,6%)	1,908 (1,075-3,387)	0,026
<u>HDL-C > 40 mg/dl</u> HDL-C < 40 mg/dl	29 (42%) 40 (58%)	103 (61,3%) 65 (38,7%)	0,458 (0,259-0,809)	0,007
<u>κεντρικός φλεβικός καθετήρας</u> όχι	52 (75,4%) 17 (24,6%)	104 (61,9%) 64 (38,1%)	1,882 (1,003-3,534)	0,047
<u>θρόμβωση προσπέλασης</u> όχι	13 (18,8%) 56 (81,2%)	57 (33,9%) 111 (66,1%)	0,452 (0,228-0,895)	0,021

Πίνακας 3-17 Συσχέτιση κολπικής μαρμαρυγής με μελετούμενες παραμέτρους

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

Από τους δημογραφικούς παράγοντες στατιστικά σημαντική σχέση βρέθηκε μεταξύ της ηλικίας άνω των 65 ετών με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιακής ανεπάρκειας. Σχετικά με τη συννοσηρότητα οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν στεφανιαία νόσο, έμφραγμα μυοκαρδίου και περιφερική αρτηριακή νόσο, ενώ οι ασθενείς με δυσλιπιδαιμία τα 2 πρώτα συμβάντα. Το κάπνισμα είχε βλαπτική επίδραση στην εμφάνιση περιφερικής αρτηριακής νόσου. Η HDL-C σε φυσιολογικά επίπεδα είχε προστατευτική δράση στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας. Από τα χαρακτηριστικά της αιμοκάθαρσης η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την καρδιακή ανεπάρκεια και με το ΑΕΕ. Παρόμοια σχέση υπήρξε μεταξύ της εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και περιφερικής αρτηριακής νόσου με τη στεφανιαία νόσο και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επίσης, με τα 4 προηγούμενα συμβάντα καθώς και με το ΑΕΕ, υπήρξε σχέση με την κολπική μαρμαρυγή, που ήταν στατιστικά σημαντική. Τέλος, οι ασθενείς που κινδύνευαν να πεθάνουν από κάποια καρδιαγγειακή αιτία, είχαν συνήθως στεφανιαία νόσο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΑΕΕ, περιφερική αρτηριακή νόσο, κολπική μαρμαρυγή ή ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ή είχαν κάποιο νευρολογικό υπόλειμμα από ΑΕΕ. Περίπου οι μισοί ασθενείς λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, κυρίως ασπιρίνη ή και κλοπιδογρέλη. Από όλους τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και παθολογικό CHA₂DS₂-VASc score, ορισμένοι δεν λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή.

Η στεφανιαία νόσος είναι αρκετά συχνή στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, σε ορισμένες μελέτες εμφανίζεται έως και στο 50% του συγκεκριμένου πληθυσμού κυρίως στους ηλικιωμένους. Σχετίζεται με την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη και αυξάνει τη θνητότητα¹. Στην παρούσα μελέτη η συχνότητα ήταν 35,9% και συσχετίστηκε με την ηλικία άνω των 65 ετών ($p=0,008$), τη θνητότητα ($p=0,001$) και το σακχαρώδη διαβήτη ($p=0,002$). Σε μελέτη από τις ΗΠΑ, με 658.168 ασθενείς, έμφραγμα μυοκαρδίου (θανατηφόρο ή μη) εμφάνισε το 14% των συμμετεχόντων σε παρακολούθηση 5 ετών¹³⁷. Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αυξάνει τη θνητότητα και σχετίζεται με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή του. Σε μελέτη από την Ταϊβάν για το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, με 80.695 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, σακχαρώδη διαβήτη είχε το 56,67% ($p<0,0001$), δυσλιπιδαιμία το

44,85% ($p<0,0001$), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια το 32,73% ($p<0,0001$), περιφερική αρτηριακή νόσο το 8,86% ($p<0,0001$), αρρυθμία το 13,47% ($p<0,0001$) και πάνω των 65 ετών ήταν το 46,03% των ασθενών¹¹⁵. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν και στην παρούσα εργασία. Συγκεκριμένα υπήρξε στατιστικά σημαντική σχέση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με το σακχαρώδη διαβήτη ($p=0,002$) και τη δυσλιπιδαιμία ($p=0,001$). Περίπου ίδιο ποσοστό ασθενών είχε καρδιακή ανεπάρκεια (35,4%), αν και περισσότεροι είχαν περιφερική αρτηριακή νόσο και ήταν ηλικιωμένοι.

Η περιφερική αρτηριακή νόσος (συχνότητα 33,8%) είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον θάνατο ($p<0,001$), τον σακχαρώδη διαβήτη ($p=0,002$), το έμφραγμα του μυοκαρδίου ($p<0,001$), την κολπική μαρμαρυγή ($p=0,008$) και το κάπνισμα ($p=0,021$). Σε ιαπωνική μελέτη ($n=362$ ασθενείς) η συχνότητα της ήταν 17,1%, ενώ συσχετίστηκε με την ευπάθεια ($OR=2,06$, 95% $CI=1,09-3,89$) και το έμφραγμα του μυοκαρδίου ($OR=3,74$, 95% $CI=2,05-6,83$)¹³⁸. Σε έρευνα με 156 ασθενείς η συχνότητα της περιφερικής αρτηριακής νόσου ήταν 35,3%. Υπήρξε στατιστική σημαντικότητα μεταξύ της με τη μεγάλη ηλικία ($p=0,014$), το σακχαρώδη διαβήτη ($p=0,022$), την αναιμία ($p=0,042$), την χαμηλότερη αλβουμίνη ορού ($p=0,005$), την υψηλότερη γλυκόζη ορού ($p=0,002$) και CRP ($p<0,001$) και την χαμηλότερη επάρκεια στην αιμοκάθαρση ($p=0,04$). Σύμφωνα με την προηγούμενη μελέτη, ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή της σε αυτό τον πληθυσμό, είναι η υψηλότερη CRP ($OR=1,03$, 95% $CI=1-1,06$, $p=0,03$), ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας ($OR=4,66$, 95% $CI=1,03-21$, $p=0,045$) και η εμφάνιση συμπτωματολογίας περιφερικής αρτηριακής νόσου ($OR=5,2$, 95% $CI=2,6-10,4$, $p<0,001$)¹³⁹. Η περιφερική αρτηριακή νόσος σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα, λόγω της ύπαρξης αρκετών κλασικών παραγόντων κινδύνου αθηροσκλήρωσης (ηλικία, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) και μοναδικών παραγόντων που την προάγουν σε αυτή την ομάδα πληθυσμού (χρόνια φλεγμονή, υποαλβουμιναιμία)¹⁴⁰. Σε μελέτη με 45.591 αιμοκαθαιρόμενους, παρατηρήθηκε συσχέτιση της περιφερικής αρτηριακής νόσου με την ενδοδιαλυτική υπόταση σε πάνω από το 30% των συνεδριών¹⁴¹.

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της καρδιακής ανεπάρκειας και της ηλικίας άνω των 65 ετών ($p=0,021$), της κολπικής μαρμαρυγής ($p<0,001$) και του κεντρικού φλεβικού καθετήρα ($p=0,007$), ενώ η HDL-C πάνω από 40 mg/dl είχε προστατευτική επίδραση ($p<0,001$). Η συχνότητα της ήταν 21,1% με

περίπου ίδιο ποσοστό ασθενών με ελαττωμένο, ενδιάμεσο και διατηρημένο LVEF. Στις ΗΠΑ καταγράφεται επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας έως και 40%, λόγω της παρουσίας κλασικών παραγόντων κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία) και μη (φλεγμονή, αναιμία, διαταραχές του μεταβολισμού οστών και μετάλλων)¹⁴². Σε μελέτη 105 ασθενών από την Αυστρία, η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο LVEF είχε προγνωστικά σημεία (συνολικό $p=0,002$) την μεγάλη ηλικία, το θήλυ φύλο, τον αυξημένο ΔΜΣ, την υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση, το μεγάλο χρονικό διάστημα σε αιμοκάθαρση και τη στεφανιαία νόσο. Για την καρδιακή ανεπάρκεια με ελαττωμένο LVEF, οι αντίστοιχοι παράγοντες (συνολικό $p=0,026$) ήταν η μεγάλη ηλικία, το θήλυ φύλο, το αυξημένο NT-proBNP, το ιστορικό στεφανιαίας νόσου και κολπικής μαρμαρυγής. Επίσης, οι ασθενείς με το συγκεκριμένο καρδιαγγειακό συμβάν είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακού λόγου [αναλογία κινδύνου ή λόγος επιπτώσεων (hazard ratio, (προσαρμοσμένο) HR)=4,31, 95% CI=0,46-40,03] ή και καρδιακού θανάτου (προσαρμοσμένο HR=3,24, 95% CI=1,08-9,75)¹⁴³. Σε ιαπωνική μελέτη με 60 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, το διάμεσο χρονικό διάστημα επιβίωσης ήταν μεγαλύτερο σε αυτούς με επιφανειοποίηση της βραχιονίου αρτηρίας συγκριτικά με μόνιμο κεντρικό φλεβικό καθετήρα και επίσης είχαν μειωμένο κίνδυνο ολικής θνητότητας (HR=0,3, 95% CI=0,14-0,65)¹⁴⁴.

Το AEE σχετίστηκε με μείωση της επιβίωσης ($p<0,001$), την κολπική μαρμαρυγή ($p<0,031$), τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα ($p<0,02$) και περίπου οι μισοί (55,6%) είχαν κάποιο νευρολογικό υπόλειμμα μετά το συμβάν. Σε μελέτη στη Σκωτία με 5.502 ασθενείς, το 6,6% εμφάνισε AEE, με κυριότερους παράγοντες κινδύνου την αυξημένη ηλικία (HR=1,04, 95% CI=1,03-1,05), την κολπική μαρμαρυγή (HR=1,88, 95% CI=1,25-2,83), προηγούμενο AEE (HR=2,29, 95% CI=1,48-3,54), το σακχαρώδη διαβήτη (HR=1,92, 95% CI=1,45-2,53), τον αυξημένο φωσφόρο ορού (HR=2,15, 95% CI=1,56-2,99), το χαμηλό βάρος σώματος (HR=0,99, 95% CI=0,98-1,00) και την αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση (HR=1,01, 95% CI=1,00-1,02)¹⁴⁵. Σε μελέτη από την Ιαπωνία με 195 ασθενείς, η συχνότητα του AEE ήταν 21%, με στατιστικά σημαντικό πάραγοντα κινδύνου τη διαβητική νεφροπάθεια (HR=2,63, 95% CI=1,08-7,85, $p=0,032$)¹⁴⁶. Σε μελέτη από τις ΗΠΑ, με 658.168 ασθενείς, AEE (θανατηφόρο ή μη) εμφάνισε το 5% των συμμετεχόντων σε παρακολούθηση 5 ετών¹³⁷. Σε μελέτη από το Ισραήλ με 585 συμμετέχοντες, το AEE είχε σημαντική σχέση με έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών και με αύξηση της θνητότητας. Επίσης, ήταν συχνή η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής και

το παθολογικό CHA₂DS₂-VASc score¹⁴⁷. Στην τρέχουσα μελέτη όπως και στην προαναφερθείσα, ορισμένοι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και παθολογικό CHA₂DS₂-VASc score δεν λάμβαναν την κατάλληλη αγωγή. Λόγοι που δύναται να σχετίζεται η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα με το ΑΕΕ, είναι οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές κατά την τοποθέτηση ή αφαίρεσή του, η τοπική θρομβόλυση που χορηγείται κατά τη θρόμβωσή του και η λάθος χρήση αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής αγωγής που χρησιμοποιείται για να βελτιωθεί η λειτουργία του. Σπάνιο αίτιο είναι η παρουσία θρόμβου στο άκρο, η αποκόλληση αυτού και μεταφορά στο αρτηριακό δίκτυο μέσω ανοιχτού ωοειδούς τρήματος¹⁴⁸.

Σύμφωνα με στοιχεία από την Ιαπωνία, η πιο συχνή αιτία θανάτου σε αιμοκαθιρόμενους ασθενείς ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος (32,7%). Σε αυτό περιλαμβανόταν η καρδιακή ανεπάρκεια (23,9%), το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (4,1%) και ο αιφνίδιος θάνατος (4,7%)¹⁴⁹. Στην παρούσα εργασία, η πιο συχνή αιτία ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος (32,6%), παρόμοιο ποσοστό με τα ιαπωνικά στοιχεία. Σε άλλη έρευνα με 1524 συμμετέχοντες, οι αιτίες θανάτου ήταν: καρδιαγγειακά συμβάντα (37,6%), λοιμώδεις παθήσεις (20,7%), καρκίνος (16,6%) και άλλες αιτίες¹⁴⁰. Πιο συχνές αιτίες ήταν η καρδιακή ανακοπή (12,4%), το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (5,7%) και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (10,5%). Σε μελέτη από τις ΗΠΑ, με 658.168 ασθενείς, θάνατο από καρδιαγγειακή αιτία εμφάνισε το 21% των συμμετεχόντων σε παρακολούθηση 5 ετών¹³⁷. Σε μεταανάλυση 165 μελετών με 1.534.845 ασθενείς, από τους οποίους οι 852.162 ήταν υπό κάθαρση, παρατηρήθηκε σχέση μεταξύ της επιβίωσης και του ΔΜΣ. Συγκεκριμένα στους ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό αιμοκάθαρση για κάθε 1 kg/m² αύξησης του ΔΜΣ, υπήρξε 3% μείωση της ολικής θνητότητας (HR=0,97, 95% CI=0,96-0,98) και 4% της καρδιαγγειακής θνητότητας (HR=0,96, 95% CI=0,92-1). Η μεγαλύτερη θνητότητα παρατηρείται στους ελλιποβαρείς και σε αυτούς με παθολογική παχυσαρκία, συγκριτικά με όσους έχουν φυσιολογικό βάρος¹⁵⁰. Οι παχύσαρκοι ασθενείς αν και έχουν καλύτερη επιβίωση τα πρώτα χρόνια μετά την ένταξη στην αιμοκάθαρση, αυτό το πλεονέκτημα εξαφανίζεται μετά από 7 χρόνια¹⁵¹.

Η χρήση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στην αιμοκάθαρση έχει ως ενδείξεις παρόμοιες παθήσεις με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Η χρήση της ασπιρίνης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ελαττώνει τη θνητότητα έως και 41%. Παρόμοια επίδραση έχει και η συγχορήγηση με β αποκλειστές. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (με κλοπιδογρέλη) αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο με όχι στατιστικά σημαντική

μείωση στην καρδιαγγειακή θνητότητα. Επίσης, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τα νεότερα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε αυτό τον πληθυσμό¹⁵². Σχετικά με τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής, προτείνεται πως η χρήση των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ ίσως να είναι επιβλαβής σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο ή μη καλά ρυθμισμένο INR. Σε ορισμένες μελέτες προτείνεται η χορήγηση ριβαροξαμπάνης 10 mg ημερησίως ή απιξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές την ημέρα. Η συγχορήγηση με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες πρέπει να είναι όσο γίνεται για περιορισμένο χρονικό διάστημα¹⁵³.

Περιορισμός της μελέτης είναι η συγκέντρωση στοιχείων από μία μονάδα υγείας. Παρόλα αυτά ο πληθυσμός της μελέτης προέρχεται από διάφορες περιοχές της Κεντρικής Μακεδονίας και της μητροπολιτικής περιοχής της Θεσσαλονίκης. Επίσης, έχουν γίνει και άλλες μελέτες στην Ελλάδα και διεθνώς με δεδομένα από μία μονάδα αιμοκάθαρσης. Επιπρόσθετα, είναι μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης και όχι μία μελέτη παρέμβασης. Άλλος περιορισμός είναι η αδυναμία περαιτέρω λήψης πληροφοριών από τους ασθενείς που έχουν αποθάνει. Η καταγραφή των εργαστηριακών ευρημάτων [χοληστερόλη, HDL-C, LDL-C, τριγλυκερίδια, Lp (a)] δεν έγινε σε όλους τους ασθενείς ταυτόχρονα (δηλαδή στην πρώτη συνεδρία αιμοκάθαρσης), ενώ η μέτρηση της Lp (a) δεν έγινε σε όλο τον πληθυσμό. Στους ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο δεν εξάχθηκε κάποιο αποτέλεσμα που να ήταν στατιστικά σημαντικό.

Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα

Τα καρδιαγγειακά συμβάντα παρατηρούνται με αυξημένη συχνότητα στους ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό αιμοκάθαρση. Στην παρούσα μελέτη, συχνή είναι η εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, περιφερικής αρτηριακής νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας. Επίσης, συνυπάρχει το ΑΕΕ με την κολπική μαρμαρυγή, όπως συμβαίνει και στον υπόλοιπο πληθυσμό, αναδεικνύοντας την ως ένα πιθανό εκλυτικό αίτιο. Η πλειοψηφία των ασθενών έχει παθολογικό CHA₂DS₂-VASc και HAS-BLED score, καθιστώντας απαραίτητη όχι μόνο τη λήψη κατάλληλης αγωγής, αλλά και την προσπάθεια για μείωση του υψηλού αιμορραγικού κινδύνου. Η συχνή καταγραφή καρδιαγγειακών παθήσεων στους αιμοκαθαιρόμενους γίνεται λόγω ύπαρξης κλασικών παραγόντων κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα. Ταυτόχρονα, μελετήθηκαν και μη κλασικοί παράγοντες, όπως η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Απαιτούνται και άλλες μελέτες για διερεύνηση άλλων μη κλασικών παραγόντων, όπως πιθανοί δείκτες χρόνιας φλεγμονής ή οξειδωτικού stress. Τα άνωθεν συμβάντα συμβάλλουν στην αύξηση της θνητότητας, ενώ είναι χρήσιμη η παρουσία περαιτέρω ερευνών για διερεύνηση της νοσηρότητας. Περίπου 1 στους 3 ασθενείς που απεβίωσε είχε καρδιαγγειακή αιτία θανάτου, κυρίως καρδιακή ανακοπή ή ΑΕΕ. Τέλος, αρκετοί ασθενείς λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική (κυρίως ενέσιμη) αγωγή ή και β αποκλειστή. Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς αποτελούν μια ομάδα πληθυσμού με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων, συννοσηρότητας και πολυφαρμακίας, που συχνά δεν συμπεριλαμβάνονται σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Κεφάλαιο 6 Σύνοψη Διατριβής

Η καρδιαγγειακή και εγκεφαλοαγγειακή νόσος αποτελούν συχνές κλινικές οντότητες στον αιμοκαθαιρόμενο πληθυσμό. Στην παρούσα εργασία στόχος ήταν η διερεύνηση των καρδιαγγειακών συμβάντων και των ΑΕΕ σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό αιμοκάθαρση. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης είχε η στεφανιαία νόσος, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και η περιφερική αγγειακή νόσος. Πιο σπάνια ήταν η παρουσία ΑΕΕ και καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ λιγότεροι ασθενείς εμφάνισαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Συχνότερη αιτία θανάτου ήταν η καρδιαγγειακή, ακολουθούμενη από τον καρκίνο και τα λοιμώδη αίτια. Δεύτερος στόχος της εργασίας ήταν η συσχέτιση των άνωθεν με παραμέτρους και μεταβλητές που μελετήθηκαν. Εκτός από τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, τα υπόλοιπα καρδιαγγειακά συμβάντα συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με παράγοντες κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η ηλικία πάνω από 65 έτη, το κάπνισμα και ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας. Επίσης, υπήρξε και συσχέτιση των συμβάντων μεταξύ τους, αφενός γιατί συχνά συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή και αφετέρου γιατί έχουν αρκετούς κοινούς παράγοντες κινδύνου. Ταυτόχρονα, σχεδόν όλοι οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είχαν παθολογικό CHA₂DS₂-VASc και HAS-BLED score, αποτέλεσμα που ερμηνεύεται από τη συννοσηρότητα του συγκεκριμένου πληθυσμού. Επικουρικός στόχος ήταν η καταγραφή της αντιθρομβωτικής αγωγής. Σχεδόν στους μισούς είχε χορηγηθεί αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, κυρίως ασπιρίνη ή και κλοπιδογρέλη. Κυριότερη ένδειξη χορήγησης ήταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η περιφερική αρτηριακή νόσος και το ΑΕΕ. Περίπου 4 στους 10 ασθενείς έλαβαν αντιπηκτική αγωγή, κυρίως ενέσιμη, οι περισσότεροι με κολπική μαρμαρυγή, με σκοπό την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΑΕΕ ή συστηματική εμβολή).

Βιβλιογραφία

1. Burlacu A, Genovesi S, Basile C, et al. Coronary artery disease in dialysis patients: evidence synthesis, controversies and proposed management strategies. *J Nephrol*. 2021;34(1):39-51. doi:10.1007/s40620-020-00758-5
2. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3):A7-A8. doi:10.1053/j.ajkd.2019.01.001
3. Ng CH, Ong ZH, Sran HK, Wee TB. Comparison of cardiovascular mortality in hemodialysis versus peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol*. Published online October 28, 2020. doi:10.1007/s11255-020-02683-9
4. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(14):1823-1838. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1017
5. Kobayashi S. Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients: Challenging against Vascular Calcification. *Ann Vasc Dis*. 2017;10(1):1-7. doi:10.3400/avd.ra.17-00006
6. Vincenti A, Passini E, Fabbrini P, Luise MC, Severi S, Genovesi S. Recurrent intradialytic paroxysmal atrial fibrillation: hypotheses on onset mechanisms based on clinical data and computational analysis. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2014;16(3):396-404. doi:10.1093/europace/eut346
7. Königsbrügge O, Ay C. Atrial fibrillation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: Magnitude of the problem and new approach to oral anticoagulation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(4):578-588. doi:10.1002/rth2.12250
8. Ng KP, Edwards NC, Lip GYH, Townend JN, Ferro CJ. Atrial fibrillation in CKD: balancing the risks and benefits of anticoagulation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2013;62(3):615-632. doi:10.1053/j.ajkd.2013.02.381
9. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2014.
10. Abitbol CL, Ingelfinger JR. Nephron mass and cardiovascular and renal disease risks. *Semin Nephrol*. 2009;29(4):445-454. doi:10.1016/j.semnephrol.2009.03.019
11. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. [Renal physiology]. *Bull Cancer (Paris)*. 2012;99(3):237-249. doi:10.1684/bdc.2011.1482
12. Rayner HC, Thomas ME, Milford DV. Kidney Anatomy and Physiology: The Basis of Clinical Nephrology. In: Rayner HC, Thomas ME, Milford DV, eds. *Understanding Kidney Diseases*. Springer International Publishing; 2020:1-9. doi:10.1007/978-3-030-43027-6_1
13. Grande D, Gioia MI, Terlizzese P, Iacoviello M. Heart Failure and Kidney Disease. In: Islam MdS, ed. *Heart Failure: From Research to Clinical Practice*:

14. Huidobro E JP, Tagle R, Guzmán AM. [Estimation of glomerular filtration rate with creatinine]. *Rev Med Chil.* 2018;146(3):344-350. doi:10.4067/s0034-98872018000300344
15. Musso CG, Álvarez-Gregori J, Jauregui J, Macías-Núñez JF. Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(7):1105-1110. doi:10.1007/s11255-016-1276-1
16. Nabiee M, Dashti-Khavidaki S, Khajeh B. Dose discordance of direct acting oral anticoagulants using different equations for estimating GFR: a literature review. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(8):857-863. doi:10.1080/17512433.2020.1798759
17. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(11):1979-1988. doi:10.1007/s11255-017-1682-z
18. Glasscock RJ, Rule AD. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. *Nephron.* 2016;134(1):25-29. doi:10.1159/000445450
19. Amod A, Buse JB, McGuire DK, et al. Glomerular Filtration Rate and Associated Risks of Cardiovascular Events, Mortality, and Severe Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes: Secondary Analysis (DEVOTE 11). *Diabetes Ther.* 2020;11(1):53-70. doi:10.1007/s13300-019-00715-x
20. Ohkuma T, Jun M, Chalmers J, et al. Combination of Changes in Estimated GFR and Albuminuria and the Risk of Major Clinical Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(6):862-872. doi:10.2215/CJN.13391118
21. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10225):709-733. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3
22. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet Lond Engl.* 2013;382(9888):260-272. doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X
23. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. 2020;66Suppl 1(Suppl 1):s03-s09. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.3
24. Mills KT, Xu Y, Zhang W, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88(5):950-957. doi:10.1038/ki.2015.230
25. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA.* 2019;322(13):1294-1304. doi:10.1001/jama.2019.14745

26. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(5):269-288. doi:10.1038/s41581-019-0248-y
27. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(4):368-371. doi:10.1038/kisup.2013.79
28. Boer IH de, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4):S1-S115. doi:10.1016/j.kint.2020.06.019
29. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(8):837-846. doi:10.1001/jama.2015.0602
30. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet Lond Engl*. 2017;389(10075):1238-1252. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5
31. George JA, Gounden V. Novel glomerular filtration markers. *Adv Clin Chem*. 2019;88:91-119. doi:10.1016/bs.acc.2018.10.005
32. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4(1):50. doi:10.1038/s41572-018-0047-y
33. Taherkhani A, Farrokhi Yekta R, Mohseni M, Saidijam M, Arefi Oskouie A. Chronic kidney disease: a review of proteomic and metabolomic approaches to membranous glomerulonephritis, focal segmental glomerulosclerosis, and IgA nephropathy biomarkers. *Proteome Sci*. 2019;17:7. doi:10.1186/s12953-019-0155-y
34. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2020;75(1):124-137. doi:10.1053/j.ajkd.2019.04.031
35. Jelaković B, Dika Ž, Arlt VM, et al. Balkan Endemic Nephropathy and the Causative Role of Aristolochic Acid. *Semin Nephrol*. 2019;39(3):284-296. doi:10.1016/j.semnephrol.2019.02.007
36. Inker LA, Grams ME, Levey AS, et al. Relationship of Estimated GFR and Albuminuria to Concurrent Laboratory Abnormalities: An Individual Participant Data Meta-analysis in a Global Consortium. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2019;73(2):206-217. doi:10.1053/j.ajkd.2018.08.013
37. Jabbari B, Vaziri ND. The nature, consequences, and management of neurological disorders in chronic kidney disease. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial*. 2018;22(2):150-160. doi:10.1111/hdi.12587
38. Kuo C-P, Tsai M-T, Lee K-H, et al. Dose-response effects of physical activity on all-cause mortality and major cardiorenal outcomes in chronic kidney disease. *Eur J Prev Cardiol*. Published online March 11, 2021. doi:10.1093/eurjpc/zwaa162

39. Agarwal R. Defining end-stage renal disease in clinical trials: a framework for adjudication. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2016;31(6):864-867. doi:10.1093/ndt/gfv289
40. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2011;26(7):2082-2086. doi:10.1093/ndt/gfr168
41. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clin Kidney J.* 2019;12(5):702-720. doi:10.1093/ckj/sfz011
42. Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Hemodialysis-induced cardiovascular disease. *Semin Dial.* 2018;31(3):258-267. doi:10.1111/sdi.12694
43. pinakes_parousiasis.pdf. Accessed March 31, 2021. https://emvolio.gov.gr/sites/default/files/pinakes_parousiasis.pdf?v=2
44. Tielemans MM, van Boekel GAJ, van Gelder T, Tjwa ET, Hilbrands LB. Immunosuppressive drugs and the gastrointestinal tract in renal transplant patients. *Transplant Rev Orlando Fla.* 2019;33(2):55-63. doi:10.1016/j.trre.2018.11.001
45. Kiberd BA, AlBugami MM, Panek R, Tennankore K. Contraindications to kidney transplantation: uneven grounds? *Transplant Res.* 2015;4. doi:10.1186/s13737-015-0024-x
46. Sugi MD, Joshi G, Maddu KK, Dahiya N, Menias CO. Imaging of Renal Transplant Complications throughout the Life of the Allograft: Comprehensive Multimodality Review. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2019;39(5):1327-1355. doi:10.1148/rg.2019190096
47. Andreoli MCC, Totoli C. Peritoneal Dialysis. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. 2020;66Suppl 1(Suppl 1):s37-s44. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.37
48. Murdeshwar HN, Anjum F. Hemodialysis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed March 21, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563296/>
49. Claudel SE, Miles LA, Murea M. Anticoagulation in hemodialysis: A narrative review. *Semin Dial.* 2021;34(2):103-115. doi:10.1111/sdi.12932
50. Leung KC-W, MacRae JM. Anticoagulation in CKD and ESRD. *J Nephrol.* 2019;32(5):719-731. doi:10.1007/s40620-019-00592-4
51. Jayroe H, Foley K. Arteriovenous Fistula. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed March 21, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559213/>
52. Abreo K, Amin BM, Abreo AP. Physical examination of the hemodialysis arteriovenous fistula to detect early dysfunction. *J Vasc Access.* 2019;20(1):7-11. doi:10.1177/1129729818768183

53. Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Central Line Catheters and Associated Complications: A Review. *Cureus*. 2019;11(5):e4717. doi:10.7759/cureus.4717
54. Cardiovascular diseases (CVDs). Accessed March 23, 2021. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
55. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):701-707. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.034
56. Allen B, Christenson R, Cohen S, et al. Evaluation of European Society of Cardiology (ESC) 0/1-hour algorithm in the diagnosis of 90-day major adverse cardiovascular events: a multicenter United States cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41(ehaa946.1671). doi:10.1093/ehjci/ehaa946.1671
57. Qiu S, Cai X, Sun Z, et al. Heart Rate Recovery and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5). doi:10.1161/JAHA.117.005505
58. Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2020;9(3). doi:10.1161/JAHA.119.014908
59. Jankowich M, Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(1):1-8. doi:10.1016/j.tcm.2019.01.007
60. Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PloS One*. 2018;13(6):e0198144. doi:10.1371/journal.pone.0198144
61. Akyea RK, Leonardi-Bee J, Asselbergs FW, et al. Predicting major adverse cardiovascular events for secondary prevention: protocol for a systematic review and meta-analysis of risk prediction models. *BMJ Open*. 2020;10(7):e034564. doi:10.1136/bmjopen-2019-034564
62. Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2017;6(7). doi:10.1161/JAHA.116.004947
63. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2018;13(3):e0192895. doi:10.1371/journal.pone.0192895
64. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):692-711. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.042
65. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet Lond Engl*. 2017;389(10065):197-210. doi:10.1016/S0140-6736(16)30677-8

66. Hafiane A. Vulnerable Plaque, Characteristics, Detection, and Potential Therapies. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(3). doi:10.3390/jcdd6030026
67. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2053-2064. doi:10.1056/NEJMra1606915
68. Shah N, Kelly A-M, Cox N, Wong C, Soon K. Myocardial Infarction in the “Young”: Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. *Heart Lung Circ*. 2016;25(10):955-960. doi:10.1016/j.hlc.2016.04.015
69. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2010;375(9731):2073-2081. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5
70. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019;124(11):1598-1617. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.313572
71. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
72. Alawieh H, Chemaly TE, Alam S, Khraiche M. Towards Point-of-Care Heart Failure Diagnostic Platforms: BNP and NT-proBNP Biosensors. *Sensors*. 2019;19(22). doi:10.3390/s19225003
73. Haynes R, Zhu D, Judge PK, Herrington WG, Kalra PA, Baigent C. Chronic kidney disease, heart failure and neprilysin inhibition. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2020;35(4):558-564. doi:10.1093/ndt/gfz058
74. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455-469. doi:10.1093/eurheartj/eh386
75. Hankey GJ. Stroke. *Lancet Lond Engl*. 2017;389(10069):641-654. doi:10.1016/S0140-6736(16)30962-X
76. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018;38(2):208-211. doi:10.1055/s-0038-1649503
77. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primer*. 2019;5(1):70. doi:10.1038/s41572-019-0118-8
78. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2015;30(7):1162-1169. doi:10.1093/ndt/gfv009

79. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095
80. Crawford F, Welch K, Andras A, Chappell FM. Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD010680. doi:10.1002/14651858.CD010680.pub2
81. Kohn CG, Alberts MJ, Peacock WF, Bunz TJ, Coleman CI. Cost and inpatient burden of peripheral artery disease: Findings from the National Inpatient Sample. *Atherosclerosis*. 2019;286:142-146. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.026
82. Morley RL, Sharma A, Horsch AD, Hinchliffe RJ. Peripheral artery disease. *BMJ*. 2018;360:j5842. doi:10.1136/bmj.j5842
83. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Med J Aust*. 2019;210(11):516-524. doi:10.5694/mja2.50201
84. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet Lond Engl*. 2016;388(10063):3060-3073. doi:10.1016/S0140-6736(16)30514-1
85. Isbister J, Semsarian C. Sudden cardiac death: an update. *Intern Med J*. 2019;49(7):826-833. doi:10.1111/imj.14359
86. Jazayeri M-A, Emert MP. Sudden Cardiac Death: Who Is at Risk? *Med Clin North Am*. 2019;103(5):913-930. doi:10.1016/j.mcna.2019.04.006
87. The top 10 causes of death. Accessed March 23, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
88. Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. *Circ Res*. 2017;120(2):366-380. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309115
89. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med*. 2007;4(9):e270. doi:10.1371/journal.pmed.0040270
90. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2008;5(10):e207. doi:10.1371/journal.pmed.0050207
91. Zimetbaum P. Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2017;166(5):ITC33-ITC48. doi:10.7326/AITC201703070

92. Lubitz SA, Moser C, Sullivan L, et al. Atrial fibrillation patterns and risks of subsequent stroke, heart failure, or death in the community. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(5):e000126. doi:10.1161/JAHA.113.000126
93. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
94. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet Lond Engl.* 2016;388(10059):2532-2561. doi:10.1016/S0140-6736(16)31357-5
95. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GFM. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(4):263-275. doi:10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00007
96. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
97. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet Lond Engl.* 2017;389(10064):37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5
98. Palmer BF. Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease-Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(2):339-354. doi:10.1016/j.mayocp.2019.05.019
99. Magavern EF, Kaski JC, Turner RM, et al. The role of pharmacogenomics in contemporary cardiovascular therapy: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother.* 2021;(pvab018). doi:10.1093/ehjcvp/pvab018
100. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
101. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-1057. doi:10.1056/NEJMoa0904327
102. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare

Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. doi:10.1161/STR.0000000000000158

103. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD008834. doi:10.1002/14651858.CD008834.pub2
104. Leentjens J, Peters M, Esselink AC, Smulders Y, Kramers C. Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs? *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(11):2356-2366. doi:10.1111/bcp.13340
105. Lutsey PL, Walker RF, MacLehose RF, Alonso A, Adam TJ, Zakai NA. Direct oral anticoagulants and warfarin for venous thromboembolism treatment: Trends from 2012 to 2017. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(4):668-673. doi:https://doi.org/10.1002/rth2.12222
106. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G, Stroke Outcomes Research Working Group. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(5):1364-1367. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012609
107. Peterson D, Geison E. Pharmacist Interventions to Reduce Modifiable Bleeding Risk Factors Using HAS-BLED in Patients Taking Warfarin. *Fed Pract Health Care Prof VA DoD PHS*. 2017;34(Suppl 10):S16-S20.
108. Kuo T-H, Lu C-L, Chang Y-H, Li C-Y. Association of Dysfunction of Vascular Access for Hemodialysis With Major Adverse Cardiovascular Events - A Group-Based Trajectory Model Analysis. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2020;84(6):1004-1011. doi:10.1253/circj.CJ-19-1036
109. Kim J-K, Kim SG, Oh J-E, et al. Impact of sarcopenia on long-term mortality and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *Korean J Intern Med*. 2019;34(3):599-607. doi:10.3904/kjim.2017.083
110. Uchida S, Kamiya K, Hamazaki N, et al. Association between sarcopenia and atherosclerosis in elderly patients with ischemic heart disease. *Heart Vessels*. 2020;35(6):769-775. doi:10.1007/s00380-020-01554-8
111. Vogt I, Haffner D, Leifheit-Nestler M. FGF23 and Phosphate-Cardiovascular Toxins in CKD. *Toxins*. 2019;11(11). doi:10.3390/toxins11110647
112. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res*. 2011;109(6):697-711. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.234914
113. Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone*. 2017;100:87-93. doi:10.1016/j.bone.2016.11.012
114. Davenport A. Is Hemodialysis Patient Survival Dependent upon Small Solute Clearance (Kt/V)? If So How Can Kt/V be Adjusted to Prevent Under Dialysis in Vulnerable Groups? *Semin Dial*. 2017;30(2):86-92. doi:10.1111/sdi.12566

115. Sun C-Y, Li C-Y, Sung J-M, et al. A comparison of the risk of acute myocardial infarction in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis: A population-based, propensity score-matched cohort study. *Atherosclerosis*. 2020;307:130-138. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.010
116. Peters CD, Kjaergaard KD, Christensen KL, Bibby BM, Jespersen B, Jensen JD. High-sensitivity Troponin T in hemodialysis patients: a randomized placebo-controlled sub-study investigating angiotensin-II-blockade, variation over time and associations with clinical outcome. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):452. doi:10.1186/s12882-020-02103-1
117. Abdo AS. Diagnosis and Management of Heart Failure in Long-Term Dialysis Patients. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(5):404-409. doi:10.1007/s11897-017-0354-8
118. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(6):1304-1317. doi:10.1016/j.kint.2019.02.022
119. Boonpheng B, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W. The comparison of risk of stroke in patients with peritoneal dialysis and hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *J Evid-Based Med*. 2018;11(3):158-168. doi:10.1111/jebm.12315
120. Hu A, Niu J, Winkelmayer WC. Oral Anticoagulation in Patients with End-stage Kidney Disease on Dialysis and Atrial Fibrillation. *Semin Nephrol*. 2018;38(6):618-628. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.08.006
121. Okamoto S, Iida O, Mano T. Current Perspective on Hemodialysis Patients with Peripheral Artery Disease. *Ann Vasc Dis*. 2017;10(2):88-91. doi:10.3400/avd.ra.17-00034
122. Königsbrügge O, Lorenz M, Auinger M, et al. Venous thromboembolism and vascular access thrombosis in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis: Cross-sectional results of the Vienna InVestigation of Atrial fibrillation and thromboembolism in patients on hemoDialysis (VIVALDI). *Thromb Res*. 2017;158:59-64. doi:10.1016/j.thromres.2017.08.011
123. Wang I-K, Shen T-C, Muo C-H, Yen T-H, Sung F-C. Risk of pulmonary embolism in patients with end-stage renal disease receiving long-term dialysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2017;32(8):1386-1393. doi:10.1093/ndt/gfw272
124. Granata A, Clementi A, Virzì GM, et al. Cardiorenal syndrome type 4: From chronic kidney disease to cardiovascular impairment. *Eur J Intern Med*. 2016;30:1-6. doi:10.1016/j.ejim.2016.02.019
125. Rhee CM, Chou JA, Kalantar-Zadeh K. Dialysis Prescription and Sudden Death. *Semin Nephrol*. 2018;38(6):570-581. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.08.003

126. Makar MS, Pun PH. Sudden Cardiac Death Among Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2017;69(5):684-695. doi:10.1053/j.ajkd.2016.12.006
127. Wang C-J, Hsieh Y-P, Kor C-T, Chiu P-F. The CHA2DS2-VASc score predicts chronic kidney disease among patients with atrial fibrillation. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(8):1523-1531. doi:10.1007/s11255-020-02514-x
128. De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, De Boeck K, De Bacquer D. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol JASN.* Published online March 22, 2021. doi:10.1681/ASN.2020111566
129. Body mass index - BMI. Accessed April 3, 2021. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
130. Merrill Z, Perera S, Chambers A, Cham R. Age and body mass index associations with body segment parameters. *J Biomech.* 2019;88:38-47. doi:10.1016/j.jbiomech.2019.03.016
131. Lee S-E, Sung JM, Rizvi A, et al. Quantification of Coronary Atherosclerosis in the Assessment of Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(7):e007562. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.007562
132. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
133. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S13-S28. doi:10.2337/dc19-S002
134. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, et al. Diagnostic criteria for dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(8):655-660. doi:10.5551/jat.17152
135. Muppidi V, Meegada SR, Rehman A. Secondary Hyperparathyroidism. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2021. Accessed April 1, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557822/>
136. Jackson AJ, Coats P, Kingsmore DB. Pharmacotherapy to improve outcomes in vascular access surgery: a review of current treatment strategies. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2012;27(5):2005-2016. doi:10.1093/ndt/gfr552
137. O'Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME, Lafayette RA, Winkelmayer WC. Cause of kidney disease and cardiovascular events in a national cohort of US patients with end-stage renal disease on dialysis: a retrospective analysis. *Eur Heart J.* 2019;40(11):887-898. doi:10.1093/eurheartj/ehy422

138. Okuyama M, Takeuchi H, Uchida HA, et al. Peripheral artery disease is associated with frailty in chronic hemodialysis patients. *Vascular*. 2018;26(4):425-431. doi:10.1177/1708538118756690
139. Aščerić RR, Dimković NB, Trajković GŽ, et al. Prevalence, clinical characteristics, and predictors of peripheral arterial disease in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):281. doi:10.1186/s12882-019-1468-x
140. Morooka H, Tanaka A, Inaguma D, Maruyama S. Peripheral artery disease at the time of dialysis initiation and mortality: a prospective observational multicenter study. *BMJ Open*. 2020;10(12):e042315. doi:10.1136/bmjopen-2020-042315
141. Seong EY, Liu S, Song SH, et al. Intradialytic Hypotension and Newly Recognized Peripheral Artery Disease in Patients Receiving Hemodialysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. Published online December 11, 2020. doi:10.1053/j.ajkd.2020.10.012
142. Joseph MS, Palardy M, Bhavé NM. Management of heart failure in patients with end-stage kidney disease on maintenance dialysis: a practical guide. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(1):31-39. doi:10.31083/j.rcm.2020.01.24
143. Antlanger M, Aschauer S, Kopecky C, et al. Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction in Hemodialysis Patients: Prevalence, Disease Prediction and Prognosis. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(1):165-176. doi:10.1159/000473868
144. Nakagawa K, Yamada S, Matsukuma Y, Nakano T, Mitsuiki K. Survival comparison between superficialization of the brachial artery and tunneled central venous catheter placement in hemodialysis patients with heart failure: A retrospective study. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther*. 2020;24(4):408-415. doi:10.1111/1744-9987.13457
145. Findlay M, MacIsaac R, MacLeod MJ, et al. The Association of Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke in Patients on Hemodialysis: A Competing Risk Analysis. *Can J Kidney Health Dis*. 2019;6:2054358119878719. doi:10.1177/2054358119878719
146. Shinya Y, Miyawaki S, Kumagai I, et al. Risk Factors and Outcomes of Cerebral Stroke in End-Stage Renal Disease Patients Receiving Hemodialysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2020;29(4):104657. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104657
147. Cohen-Hagai K, Nacasch N, Rozenberg I, et al. Clinical outcomes of stroke in hemodialysis patients: a retrospective single-center study. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(8):1435-1441. doi:10.1007/s11255-019-02218-x
148. Di Stefano V, Di Fulvio M, Di Liberato L, Onofri M, De Angelis MV. Paradoxical embolism through a patent foramen ovale from central venous catheter thrombosis: A potential cause of stroke. *J Neurol Sci*. 2020;414:116820. doi:10.1016/j.jns.2020.116820

149. Aoki J, Ikari Y. Cardiovascular Disease in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Ann Vasc Dis.* 2017;10(4):327-337. doi:10.3400/avd.ra.17-00051
150. Ladhani M, Craig JC, Irving M, Clayton PA, Wong G. Obesity and the risk of cardiovascular and all-cause mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2017;32(3):439-449. doi:10.1093/ndt/gfw075
151. Kim S, Jeong JC, Ahn SY, Doh K, Jin D-C, Na KY. Time-varying effects of body mass index on mortality among hemodialysis patients: Results from a nationwide Korean registry. *Kidney Res Clin Pract.* 2019;38(1):90-99. doi:10.23876/j.krcp.18.0094
152. Migliori M, Cantaluppi V, Scatena A, Panichi V. Antiplatelet agents in hemodialysis. *J Nephrol.* 2017;30(3):373-383. doi:10.1007/s40620-016-0367-5
153. De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation Management In Hemodialysis Patients With Atrial Fibrillation: Evidence And Opinion. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* Published online February 27, 2021. doi:10.1093/ndt/gfab060